

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 961308 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **961308**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 62/08
C07C235/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.09.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.03.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.03.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **09.09.1994** **PCT/EP1994/003036**
Internationell ansökan - International
application

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

22.09.1993 EP 93307517

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Research and Development Company, N.V./S.A., Alexandra House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin,
IRLANTI, (IE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Challenger, Stephen, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

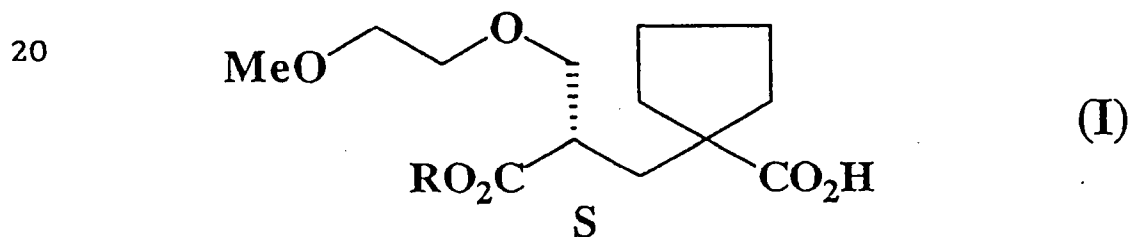
Hydraus

Hydrering

Hydraus

Tämä keksintö koskee spiro-substituoitujen glutar-
amidijohdannaisten valmistuksessa välituotteina käytet-
5 tävien yhdisteiden valmistusta, nimittäin yhdisteen val-
mistusta, jonka hyväksytty omistusoikeudeton (non-pro-
prietary) nimi on kandoksatriili ja systemaattinen nimi
(S)-cis-4-(1-[2-(5-indanyylioksikarbonyyli)-3-(2-metoksi-
etoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksamido-1-syklohek-
10 saanikarboksyylihappo. Tämä yhdiste on julkaisussa US-A-
5 192 800 mainittujen yhdisteiden joukossa, joiden ilmoi-
tetaan olevan neutraalin endopeptidaasin E.C. 3,4.24.11
-entsyymin inhibiittoreina käyttökelpoisia terapiassa di-
ureetteina verenpainetaudin käsittelyssä, sydämen toimin-
15 nanvajauksessa, munuaisten toiminnanvajauksessa ja muissa
sairauksissa.

Kandoksatriili voidaan valmistaa liittämällä kaavan
(I) mukaisen yhdisteen (S)-enantiomeeri



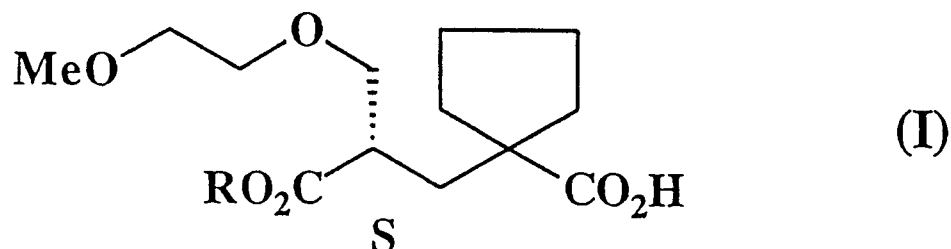
25 jossa R on 5-indanyyli tai karboksyylihapon suojaryhmä,
cis-4-aminosykloheksaanikarboksyylihappobentsyyliesteriin
ja sen jälkeen poistamalla bentsyyli ryhmä hydraamalla. Kun
R on 5-indanyyli ryhmä, niin tällä menetelmällä saadaan
kandoksatriili; kun R on jokin muu ryhmä, niin se voidaan
30 poistaa ja korvata 5-indanyyli ryhmällä tavanomaisin mene-
telmin.

Kaavan (I) mukainen yhdiste on esitetyn kiraalisen
glutaarihappojohdannaisten (S)-enantiomeeri, ja olennaises-
ti optisesti puhdas enantiomeeri tarvitaan valmistettaessa
35 kandoksatriili, joka itse on kiraalisen yhdisteen enantio-

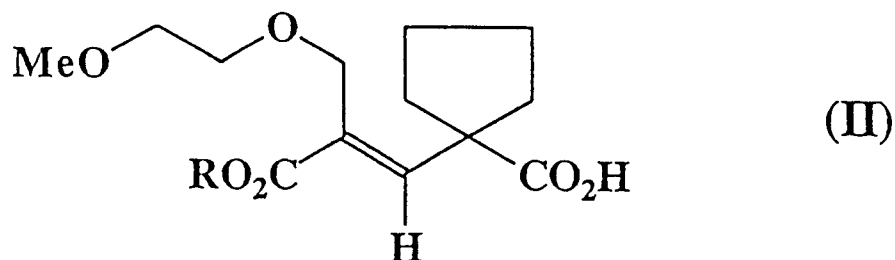
meeri. Kuten julkaisussa US-A-5 192 800 (esimerkki 431 ja seuraavat) kuvataan, kaavan (I) mukaisia (S)-enantiomeerejä voidaan valmistaa resolvoimalla (1S,2S)-(+)-pseudoefedriinin kanssa muodostettuja rasemaatteja. Tämä resolvointiprosessi on tehoton.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on esittää menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden (S)-enantiomeerien valmistamiseksi asymmetrisesti hydraamalla vastaavasta (E)-allyylieetteristä.

Keksinnössä esitetään menetelmä kaavan (I) mukaisen (S)-enantiomeerin tai sen amiinisuolan valmistamiseksi



jossa R on 5-indanyyli tai karboksyylihapon suojaryhmä, hydraamalla (E)-allyylieetteri (tai sen aminosuola), jonka kaava on (II)



jossa R merkitsee samaa kuin kaavassa (I), sellaisen stereoselektiivisen kiraalisen rodium- tai ruteniumbifosfiinikatalysaattorin läsnä ollessa, joka pystyy katalysoimaan mainittua hydrausta, ja proottisen liuottimen läsnä ollessa.

R voi olla suora- tai haaraketjuinen C₁₋₄-alkyyli-ryhmä, kuten tert-butyyliryhmä.

Rodiumia tai ruteniumia sisältäviä kiraalisia bifosfiinikatalysaattoreita tunnetaan useita, ja niitä on

joko kaupallisesti saatavissa tai ne voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Ne sisältävät rodiumia tai ruteniumia kompleksoituna kiraalisten bifosfiiniligandien kanssa, kuten 2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaf-
 5 tyylin (yleisesti tunnettu nimellä BINAP), tert-butyli-4-(difenyylifosfino)-2-(difenyylifosfino)-2-difenyylifosfinometyyli)-1-pyrrolidiinikarboksylaatin (tunnettu nimellä BPPM) ja 1,2-bis(difenyylifosfino)propaanin (tunnettu nimellä PROPHOS) kanssa. Kiraalisina nämä ligandit esiinty-
 10 vät sekä (R)- että (S)-muotoina ja niiden kompleksit metallien, kuten rodiumin ja ruteniumin, kanssa ovat samoin kiraalisia. On havaittu, että jotkut, eivät kuitenkaan kaikki, näistä katalysaattoreista pystyvät stereoselektiivisesti pelkistämään kaavan (II) mukaisia allyylieettereitä.
 15

Näitä katalysaattoreita on saatavissa kaupallisina tuotteina tai ne voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin. Vaihtoehtoisesti ne voidaan valmistaa tunnetulla tavalla in situ.

20 Hydraus voidaan suorittaa tunnetulla tavalla käsittelemällä aallyylieetteriliuosta vetykaasulla, tyypillisesti paineessa 414 kPa (60 psi), katalysaattorin läsnä ollessa. Reaktiolämpötila aina 50 °C:seen asti on yleensä sopiva, korkeammissa lämpötiloissa kaavan (II) mukainen
 25 happo saattaa dekarboksyloitua. Käytetyn liuottimen tulisi olla proottinen liuotin: metanoli ja metanolin ja veden seokset on havaittu sopiviksi. Aprottisissa liuottimissa, kuten tolueenissa ja dimetyyliformamidissa, ei pelkistymistä tapahtunut käytännöllisesti katsoen lainkaan.

30 R voi olla C₁₋₄-alkyyli-ryhmä, kuten tert-butyli.

Eräs käytettäväksi sopivien katalysaattorien luokka käsittää BINAP:in bifosfiinikompleksit rodiumin ja ruteniumin kanssa, kuten BINAP:in ja p-kymeenin kompleksi ruteniumkloridin kanssa ja BINAP:in kompleksi 1,5-syklo-oktadieenin ja rodiumkloridin kanssa. On todettu, että kaa-
 35

van (I) mukaisen yhdisteen halutun (S)-enantiomeerin valmistamiseksi katalyysaattorin sisältäessä ruteniumia tarvitaan bifosfiiniligandin (R)-(+)-enantiomeeri; katalyysaattorin sisältäessä rodiumia tarvitaan (S)-(-)-enantiomeeri.

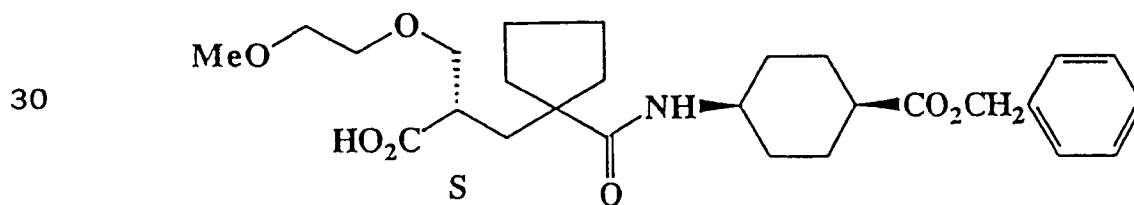
5 Muista tunnetuista katalyysaattorityypeistä rodiumin kloridikompleksi (S)-(-)-BPPM:n kanssa tuottaa myös kaavan (II) mukaisen yhdisteen (S)-enantiomeerin.

Rodiumin kloridikompleksilla (R)-(+)-PROPHOS:in kanssa saatiin kaavan (I) mukaisen yhdisteen sekä S- että R-enantiomeeri, joista S-enantiomeeriä suhteellisesti enemmän. Kuitenkin rodiumin kompleksilla (S,S)-(+)-2,3-O-isopropylideeni-2,3-dihydroksi-1,4-bis(difenyyli fosfino)-butaanin kanssa saatiin suhteellisesti suurempi määrä R-enantiomeeriä.

15 On myös havaittu, että hapon tai amiinin laji vaikuttaa hydrausreaktioon. (R)-BINAP-ruteniumkatalyysaattorilla, jossa R¹ on tert-butyyl, saadaan pääasiassa kaavan (II) mukaista (S)-enantiomeeriä, kun lähtöaineena on kaavan (II) mukainen happo tai sen amiinisuola; kun käytetään (S)-BINAP-rodiumkatalyysaattoria, niin suolan kanssa saadaan hyvällä saannolla kaavan (II) mukaista (S)-enantiomeeriä, mutta vapaan hapon kanssa ei sitä saada.

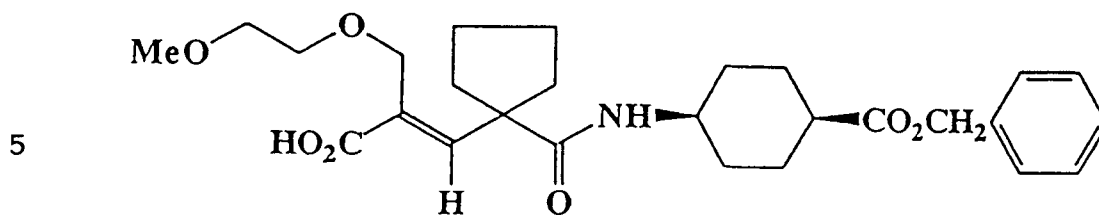
20 Sopivia amiinisuoloja ovat sykloheksamiini- ja (1S,2S)-pseudoefedriinisuola.

25 Keksinnön eräänä aspektina on lisäksi menetelmä kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen (S)-enantiomeerin valmistamiseksi



(Ia)

hydraamalla (E)-allyylieetteri, jonka kaava on (IIa)



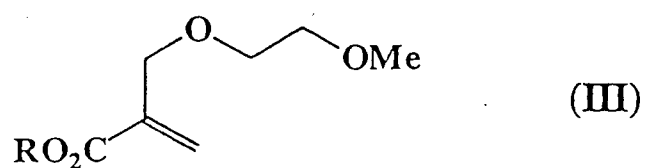
(IIa)

10 sellaisen stereoselektiivisen kiraalisen rodium- tai ruteniumbifosfiinikatalysaattorin läsnä ollessa, joka pystyy katalysoimaan mainittua hydrausta, ja proottisen liuottimen läsnä ollessa.

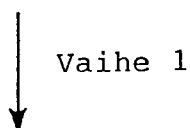
15 Keksinnön viimeksi mainitussa aspektissa edullinen katalysaattori on edellä mainittu (R)-BINAP/p-kymeeni-ruteniumkatalysaattori. Edulliset hydrausolosuhteet ovat samat kuin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä.

20 Edellä olevissa synteeseissä käytettävät lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavien reaktiokaavioiden mukaisesti:

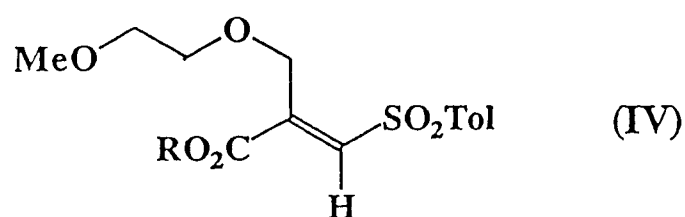
6



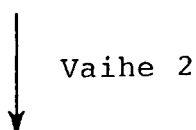
5



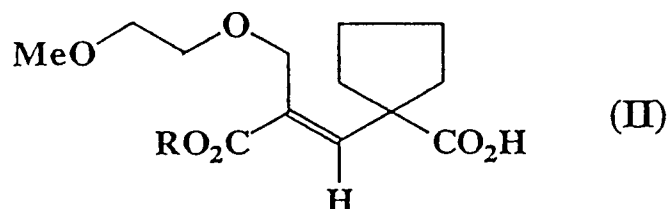
10



15



20



25

Tämän kaavion vaiheessa 1 kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R merkitsee samaa kuin edellä kaavassa (II), saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonyylijodidin kanssa ja reaktiotuotetta käsitellään sitten emäksellä, kuten trietyylamiinilla, vetyjodidin poistamiseksi, jolloin saadaan vinyylisulfonyyli (IV). p-tolueenisulfonyylijodidi voidaan muodostaa in situ jodista ja bentseenisulfonihaposta tai sen suolasta, kuten natriumsuolasta, ja reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten etyyliase-

30

35

tautissa. Reaktio on stereospesifinen ja kaavan (IV) mukaisen yhdisteen stereokemia on röntgenanalyysillä todettuna trans-(E).

Yhdiste (IV) voidaan erottaa tavallisella tavalla ja muuttaa vaiheessa 2 yhdisteeksi (II) käsittelemällä syklopentaanikarboksyylihapon sinkkimodifioidulla dianionilla ja poistamalla p-tolueenisulfinaattisuola. Tämä reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä syklopentaanikarboksyylihappoa litiumdi-isopropyyliamidilla inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, lisäämällä sinkkikloridin liuosta dietyylieetterissä ja sen jälkeen yhdistettä (IV) liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja sen jälkeen lisäämällä vesipitoista happoa pH-arvon säätämiseksi ja uuttamalla orgaanisella liuottimella, jolloin saadaan yhdiste (II). Tämä reaktio on erittäin stereospesifinen ja sitä suoritettaessa konfiguraatio pysyy samana, joten saadaan allyylieetterin (II) E-enantiomeeri.

Tässä synteesissä p-tolueenisulfonyylijodidi voidaan korvata sen aryylianalogeilla, kuten bentseeni-, 4-klooribentseeni-, 4-bromibentseeni- ja 4-nitrobentseenisulfonyylihalogenideilla.

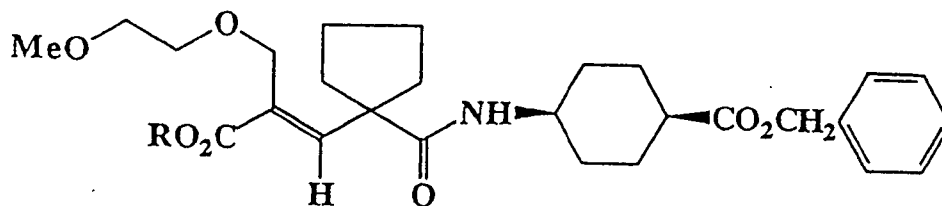
Lähtöyhdisteet (III) voidaan valmistaa saattamalla kaavan $\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{C}(\text{CH}_2) \cdot \text{CO}_2\text{R}$ reagoimaan 2-metoksietanolin kanssa kaliumkarbonaatin läsnä ollessa. Sopivat reaktio-olosuhteet on kuvattu julkaisussa EP-A-391 673 (valmistus 6).

Edellä mainittu allyylieetteri (IIa) voidaan valmistaa kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä, jossa R on happon avulla poistettavissa oleva suojaryhmä, kuten tert-butyyl, noudattaen seuraavaa reaktiokaaviota:

8
24

(II)

Vaihe 1



Vaihe 2

(IIa)

Tämän kaavion vaiheessa 1 kaavan (II) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä tionyylikloridilla ja sitten bentsyyli-cis-4-amino-1-sykloheksaanikarboksylaatti-p-tolueenisulfonaatilla emäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnä ollessa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa. Reaktiotuote voidaan erottaa ja sitä voidaan sitten vaiheessa 2 käsitellä vahvalla hapolla, kuten trifluorietikkahapolla, ryhmän R poistamiseksi, jolloin saadaan yhdiste (IIa).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ja tiettyjen väli tuotteiden valmistusta valaistaan seuraavissa esimerkeissä ja valmistuksissa.

Esimerkki 1

(S)-1-[2-(tert-butoksykarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuola

(E)-1-[2-(tert-butoksykarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon syklo-

heksyyliamiinisuolaa (50 g, 0,117 mol) ja [(R)-(+)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]kloori(p-kymeeni)ru-
 teniumkloridia (108 mg, 0,11 mmol) lisättiin 500 ml:n mag-
 neettisekoittajan sauvan sisältävään lasiseen Dreschel-
 5 pulloon ja suljettiin kumitulpalla. Systeemi huuhdottiin
 typellä, siihen lisättiin metanolia (300 ml) ja deoksyge-
 noitua ja demineralisoitua vettä (100 ml) ja seokseen joh-
 dettiin typpeä 2 tuntia. Seosta hydrattiin teräspommissa
 414 kPa:ssa (60 psi) 45 - 50 °C:ssa 19 tuntia. Liuottimet
 10 poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote liuotet-
 tiin etyyliasetaattiin (345 ml) palautusjäähdytyslämpöti-
 lassa, liuos laimennettiin heksaanilla (345 ml) ja se sai
 jäähtyä huoneenlämpötilaan. Saostuneen suolan annettiin
 rakeistua 16 tuntia huoneenlämpötilassa, se koottiin, jol-
 15 loin saatiin otsikon yhdiste (33,33 g, 68 %) (suhde S:R =
 99:1), sp. 120 - 122 °C, R_f = 0,3 (etyyliasetaatti/heksaani
 1:1 + 1 % etikkahappoa).
 ^{13}C NMR (75,4Hz, CDCl_3): δ = 24,69, 25,10, 25,15, 27,99, 32,75, 34,79,
 37,26, 38,02, 45,05, 50,14, 54,61, 58,86, 70,07, 71,82, 73,59, 80,06, 174,79
 20 ja 183,08 ppm.

Esimerkki 2

(S)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietok-
 si)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyy-
 25 liamiinisuola

(E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietok-
 si)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon syklo-
 heksyyliamiinisuolaa (5,0 g, 11,7 mol) ja [(R)-(+)-2,2'-
 bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]kloori(p-kymeeni)ru-
 30 teniumkloridia (10,9 mg, 0,011 mmol) lisättiin 100 ml:n
 lasipulloon, joka suljettiin kumitulpalla. Systeemi huuh-
 dottiin typellä, siihen lisättiin metanolia (50 ml) ja
 seokseen johdettiin typpeä 3 tuntia. Seosta hydrattiin
 teräspommissa 414 kPa:ssa (60 psi) 45 - 50 °C:ssa 50 tun-
 35 tia. Metanoli poistettiin alennetussa paineessa ja raaka-

tuote liuotettiin etyyliasetaattiin (35 ml) palautusjäähdytyslämpötilassa, liuos laimennettiin heksaanilla (35 ml) ja se sai jäähtyä huoneenlämpötilaan. Saostuneen suolan annettiin rakeistua 16 tuntia huoneenlämpötilassa, se
 5 koottiin, jolloin saatiin esimerkin 1 yhdisteen kanssa identtinen otsikon yhdiste (3,17 g, 63 %) (suhde S:R = 99:1), $R_f = 0,33$ (etyyliasetaatti/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

Esimerkki 3

10 (S)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihappo

(E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihappoa (0,2 g, mmol) ja [(R)-(+)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaf-
 15 tyyli]kloori(p-kymeeni)ruteniumkloridia (11,3 mg, mmol) lisättiin pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitul-
 pallalla. Systeemi huuhdottiin typellä, siihen lisättiin me-
 tanolia (5 ml) ja seokseen johdettiin typpeä 3 tuntia. Seosta hydrattiin teräspommissa 414 kPa:ssa (60 psi) 45 -
 20 50 °C:ssa 26 tuntia. Metanoli poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (63 % NMR:llä) (suhde S:R = 98:2), $R_f = 0,29$ (etyyliasetaatti/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 1,43$ (s,9H), 1,45-1,57(m,2H), 1,65-
 25 1,68(m,4H), 1,80(dd,1H), 1,99(dd,1H), 2,09-2,16(m,2H), 2,57-2,66(m,1H), 3,36(s,3H), 3,40-3,61 ppm (m,6H).

¹³C NMR (75.4MHz, CDCl₃): $\delta = 24,54, 24,90, 27,93, 35,10, 36,61, 37,38, 44,56, 53,46, 58,91, 70,16, 71,81, 73,30, 80,56, 173,98, 183,41$ ppm.

30 **Esimerkki 4**

(R)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihappo

(E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon syklo-
 35 heksyyliamiinisuolaa (0,1 g, 0,22 mmol) ja RuHCl[(S)-(-)-

2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]₂:a (8,5 mg, 0,0061 mmol) lisättiin magneettisekoittajan sauvan sisältävään pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitulpalla. Systemi huuhdottiin argonilla, siihen lisättiin metanolia (2,5 ml) ja seosta hydrattiin teräspommissa 345 kPa:ssa (50 psi) huoneenlämpötilassa 48 tuntia. Reaktioseokseen johdettiin typpeä, seos suodatettiin ja metanoli poistettiin alennetussa paineessa. Raaktuote jaettiin heksaaniin (10 ml) ja 1,0 M HCl-vesiliuokseen (10 ml) liukeneviin osiin ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen heksaanilla (2 x 10 ml) ja yhdistetyt heksaanuutteet kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste öljynä (37 mg, 51 %) (suhde S:R = 9:91).

15 **Esimerkki 5**

**(S)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuo-
la**

Kloori(1,5-syklo-oktadieeni)rodium(I)dimeeriä (15,2 mg, 0,03 mmol) ja (S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (42,2 mg, 0,06 mmol) lisättiin 50 ml:n kaasun tuloputkella ja poistoputkella varustettuun 3-kaulapulloon, ja sen kolmas kaula suljettiin kumitulpalla. Systemi huuhdottiin typellä, siihen lisättiin metanolia (10 ml) ja seokseen johdettiin typpeä 30 minuuttia. Seosta hydrattiin vedyn normaalipaineessa huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Tässä vaiheessa siihen lisättiin (E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuo-
lan (0,5 grammaa, 1,17 mmol) liuos metanolissa (10 ml) ja seosta hydrattiin normaalipaineessa huoneenlämpötilassa 5 päivää. Reaktioseokseen johdettiin typpeä ja seos konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea kiinteä aine (suhde S:R = 89:11). Raakatuote kiteytettiin etyyliasetaatista (3,5 ml) ja heksaanista (3,5 ml), jolloin saatiin

otsikon yhdiste (0,37 g, 74 %) (suhde S:R = 92:8), R_f = 0,29 (etyyliasetatti/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

Esimerkki 6

(S)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon (1S,2S)-(+)-pseudofedriinisuo-
la

Kloori(1,5-syklo-oktadieeni)rodium(I)dimeeriä (3,0 mg, 0,006 mmol) ja (S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (3,8 mg, 0,006 mmol) lisättiin pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitulpalla. Systemi huu-
dottiin argonilla, siihen lisättiin metanolia (1,0 ml) ja sen jälkeen (E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon (1S,2S)-(+)-pseudofedriinisuo-
lan (0,1 g, 0,2 mmol) liuos metanolissa (1,5 ml). Seosta hydrattiin teräspommissa 345 kPa:ssa (50 psi) huoneenlämpötilassa 48 tuntia. Reaktio-
seokseen johdettiin typpeä ja metanoli poistettiin haih-
duttamalla alennetussa paineessa, seos konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste öljynä (0,1 g, raakatuotteen kvantitatiivinen saanto) (suhde S:R = 90:10).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,02(d,3H), 1,40-1,49(m,2H), 1,43(s,9H), 1,59-1,67(m,4H), 1,77(dd,1H), 1,88(dd,1H), 2,06-2,18(m,2H), 2,57(s,3H), 2,61-2,71(m,1H), 2,86-2,97(m,1H), 3,29(s,3H), 3,43-3,59(m,6H), 4,47(d,1H), 6,17(brs,3H), 7,27-7,38(m,5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4Hz, CDCl_3): δ = 13,38, 24,62, 27,90, 30,71, 34,95, 37,44, 38,17, 45,18, 54,82, 58,85, 60,74, 70,05, 71,80, 73,66, 75,63, 80,04, 127,13, 127,99, 128,45, 141,30, 174,80, 184,00 ppm.

Analyysi kaavalle $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_7$, %:

Saatu: C 65,53, H 9,17, N 3,22

Laskettu: C 65,43, H 9,15, N 2,83

Esimerkki 7

(S)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihappo

- (E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuolaa (100 mg, 0,22 mmol), kloori(1,5-syklo-oktadieeni)rodium(I)dimeeriä (3,0 mg, 0,006 mmol) ja (2S,4S)-tert-butyli-4-(difenyylifosfino)-2-(difenyylifosfino)-2-(difenyylifosfinometyyli)-1-pyrrolidiinikarboksylaattia (7,6 mg, 0,013 mmol) lisättiin pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitulpalla. Systeemi huuhdottiin argonilla, siihen lisättiin metanolia (2,5 ml) ja seosta huuhdottiin argonilla 30 minuuttia. Reaktioseosta hydrattiin 104 kPa:ssa (15 psi) huoneenlämpötilassa 20,5 tuntia. Reaktioseos huuhdottiin typellä, siihen lisättiin Dowex 50W-X2 -ioninvahtajahartsia (200 mesh, 100 mg) ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Ioninvaihtajahartsia poistettiin suodattamalla ja metanoli poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste öljynä (73 mg, kvantitatiivinen saanto) (suhde S:R = 61:39), R_f = 0,3 (etyyliasetatti/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

Esimerkki 8

(E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihappo

- (E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuolaa (50 mg, 0,11 mmol) lisättiin pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitulpalla. Sitten lisättiin etanolia (0,33 ml ja sen jälkeen kloori(1,5-syklo-oktadieeni)rodium(I)dimeerin (2,0 mg, 0,004 mmol) ja (+)-2,3-O-isopropylideeni-2,3-dihydroksi-1,4-bis(difenyylifosfino)butaanin (3,9 mg, 0,008 mmol) liuosta tolueenissa (0,17 ml) ja seokseen johdettiin typpeä. Seosta hydrattiin teräspommissa 345 kPa:ssa (50 psi) huoneenlämpötilassa 24 tuntia, seos laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja

2,0 M HCl-vesiliuoksella (50 ml) ja kerrokset erotettiin. Etyyliasetaattikerros johdettiin silikageelitulpan lävitse ja konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste kellanruskeana öljynä (37 mg) (suhde S:R = 62:38), $R_f = 0,3$ (etyyliasetaatte/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

Esimerkki 9

(S)-1-[2-(tert-butoksykarbonyyli)-3-(2-metoksyetoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksylihapo

(E)-1-[2-(tert-butoksykarbonyyli)-3-(2-metoksyetoksi)propyyli]-1-syklopentaanikarboksylihapon sykloheksyyliamiinisuolaa (50 mg, 0,11 mmol), kloori(1,5-syklo-okta-dieeni)rodium(I)dimeeriä (2,0 mg, 0,004 mmol) ja (R)-(+)-1,2-bis(difenyylifosfino)propaania (3,2 mg, 0,008 mmol) lisättiin pieneen lasipulloon, joka suljettiin kumitulpal-la. Systemi huuhdottiin argonilla, siihen lisättiin meta-nolia (0,5 ml) ja seosta hydrattiin teräspommissa 345 kPa:ssa (50 psi) huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin 1 %:n etikkahappoa sisältävää dietyylieetteriä, jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liuottimet saatiin otsikon yhdiste öljynä (22 mg, 61 %) (suhde S:R = 54:46), $R_f = 0,3$ (etyyliasetaatte/heksaani 1:1 + 1 % etikkahappoa).

Esimerkki 10

(S)-bentsyyli-cis-4-{1-[2-karboksi-3-(2-metoksi-etoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksamido}-1-sykloheksaanikarboksyylaatti

(E)-bentsyyli-cis-4-{1-[2-karboksi-3-(2-metoksi-etoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksamido}-1-sykloheksaanikarboksyylaattia (100 mg, 0,2 mmol) ja [(R)-(+)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]kloori(p-kymeeni)ruteniumkloridia (3,8 mg, 0,004 mmol) lisättiin mag-neettisekoittajan sauvan sisältävään astiaan, joka suljet-tiin kumitulpalla. Systemi huuhdottiin typellä, siihen

lisättiin metanolia (5 ml) ja seokseen johdettiin typpeä 2 tuntia. Seosta hydrattiin teräspommissa 414 kPa:ssa (60 psi) 45 - 50 °C:ssa 16 tuntia. Metanoli poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (113 mg kvantitatiivinen saanto) (suhde S:R = 85:15).

Valmistukset

(E)-tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(bentseenisulfonyyli)akrylaatti

Bentseenisulfiinihapon natriumsuolan (7,59 g, 46,2 mmol) ja tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)akrylaatin (10,0 g, 46,2 mmol) suspensioon etyyliasetaatissa (50 ml) lisättiin typpikehässä huoneenlämpötilassa yhtenä annoksena jodia (11,33 g, 46,2 mmol) ja seosta sekoitettiin 3 päivää. 2 päivän kuluttua lisättiin uusi annos etyyliasetaattia (50 ml). Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (9,67 ml, 69,3 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia ja huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja seos laimennettiin tislattulla vedellä (100 ml) ja etyyliasetaatilla (50 ml). Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella ja 5-%:isella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml), kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja suodatin pestiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset ja pesunesteet pestiin tislattulla vedellä (50 ml) ja konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (14,85 g). Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin heksaani/etyyliasetaattiseosta (2:1), jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liuottimet saatiin otsikon yhdiste öljynä (5,09 g, 30,8 %), joka seisotettaessa kiteytyi, sp. 46 - 48 °C, R_f = 0,25 (piihappo, heksaani/etyyliasetaatti 2:1), (MH^+ 357,05, 1,7 %).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 1,47(s,9H), 3,35(s,3H), 3,35-3,53(m,2H), 3,63-3,66(m,2H), 4,75(s,2H), 7,03(s,1H), 7,54-7,59(m,2H), 7,63-7,68(m,1H), 7,96(d,2H).

^{13}C NMR (75,4 MHz): δ = 27,84, 58,90, 62,94, 70,39, 71,66, 83,38, 128,02, 129,45, 134,05, 137,56, 140,21, 142,91, 163,89 ppm.

Analyysi kaavalle $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$, %:

Saatu: C 57,11, H 7,08

Laskettu: C 57,29, H 6,79.

10 (E)-tert-butyyl-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(p-tolueenisulfonyyli)akrylaatti

p-tolueenisulfonyylijodidin (19,39 g, 68,7 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa tyypikehässä tert-butyyl-2-(2-metoksietoksimetyyli)akrylaattia (9,91 g, 45,8 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia, seos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan ja siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (12,7 ml, 91,6 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa 0 °C 0,5 tuntia ja huoneenlämpötilassa 4 tuntia, seos laimennettiin tislatusella vedellä (100 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (25 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella (100 ml), 5-%:isella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (25 ml) ja tislatusella vedellä (50 ml). Dikloorimetaanifaasi konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (17,48 g, kvantitatiivinen saanto). Raakatuote puhdistettiin kromatografomalla silikageelillä käyttäen gradienttieluointia heksaani/etyyliasetaatiseoksilla, jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liottimet saatiin otsikon yhdiste vaaleankellertävänä öljynä (16,2 g, 95 %), joka seisoettaessa kiteytyi, sp. 40 - 41 °C, R_f = 0,3 (piihappo, heksaani/etyyliasetatti 2:1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,47(s,9H), 2,45(s,3H), 3,36(s,3H), 3,51-3,54(m,2H), 3,63-3,67(m,2H), 4,75(brs,2H), 7,02(brs,1H), 7,35(d,J=9Hz,2H), 7,84 ppm (d,J=9Hz,2H).

5 ¹³C NMR (75,4MHz, CDCl₃): δ = 21,65, 27,84, 58,87, 62,90, 70,34, 71,66, 83,24, 128,04, 130,08, 137,29, 137,90, 142,37, 145,23, 163,96 ppm.

Analyysi kaavalle C₁₈H₂₆O₆S, %:

Saatu: C 58,51, H 7,20

Laskettu: C 58,36, H 5,93.

10 (E)-tert-butyyl-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(4-klooribentseenisulfonyyli)akrylaatti

4-klooribentseenisulfonyylijodidin (4,95 g, 16,4 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (12 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa tert-butyyl-2-(2-metoksietoksimetyyli)-akrylaattia (2,36 g, 10,9 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 23 tuntia, seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (2,9 ml, 21,8 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1,25 tuntia, seos laimennettiin tislattulla vedellä (25 ml) ja dikloorimetaanilla (12 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella (25 ml), 5-%:isella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (25 ml) ja tislattulla vedellä (10 ml). Dikloorimetaanifaasi konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (4,46 g). Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin heksaani/etyyliasetattiseosta (3:1), jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liuottimet saatiin ot-
sikon yhdiste öljynä (3,50 g, 82 %), R_f = 0,38 (piihappo, heksaani/etyyliasetatti 2:1).

35 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,48(s,9H), 3,37(s,3H), 3,51-3,54(m,2H), 3,64-3,68(m,2H), 4,74(s,2H), 7,02(s,1H), 7,53(d,J=9Hz,2H), 7,92(d,J=9Hz,2H).

¹³C NMR (75,4MHz, CDCl₃): δ = 27,71, 58,84, 62,56, 70,34, 71,51, 83,50, 129,51, 129,73, 137,37, 138,32, 140,88, 142,84, 163,58 ppm.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{23}ClO_6S$, %:

Saatu: C 52,26, H 5,91

Laskettu: C 52,24, H 5,93.

5 **(E)-tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(4-bromibentseenisulfonyyli)akrylaatti**

4-bromibentseenisulfonyylijodidin (1,06 g, 3,15 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (4,5 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)-akrylaattia (0,45 g, 2,1 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia, seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (0,58 ml, 4,2 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 tuntia ja huoneenlämpötilassa tunnin ajan, seos laimennettiin tislattulla vedellä (20 ml) ja dikloorimetaanilla (15 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (2 x 5 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella (20 ml), 5-prosenttisella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (20 ml) ja tislattulla vedellä (20 ml). Dikloorimetaanifaasi kuivatettiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (0,88 g). Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen gradienttieluointia heksaani/etyyliasetaatiseoksilla, jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liottimet saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä (0,75 g, 83 %), $R_f = 0,39$ (piihappo, heksaani/etyyliasetaatii 2:1).

30 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,47(s,9H)$, $3,37(s,3H)$, $3,50-3,55(m,2H)$, $3,63-3,67(m,2H)$, $4,71(s,2H)$, $7,01(s,1H)$, $7,70(d,J=8Hz,2H)$ ja $7,85(d,J=8Hz,2H)$ ppm.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{23}BrO_6S$, %:

Saatu: C 46,71, H 5,26

Laskettu: C 46,90, H 5,33.

(E)-tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(4-nitrobentseenisulfonyyli)akrylaatti

4-nitrobentseenisulfonyylijodidin (1,49 g, 4,65 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (6 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa tert-butyli-2-(2-metoksietoksimetyyli)-akrylaattia (0,68 g, 3,1 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tuntia ja siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (0,88 ml, 6,2 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia, seos laimennettiin tislattulla vedellä (25 ml) ja dikloorimetaanilla (10 ml) ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (5 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella (20 ml), 5-%:isella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (20 ml) ja tislattulla vedellä (20 ml). Dikloorimetaanifaasi kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (1,20 g). Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen gradienttieluointia heksaani/etyyliasetaatiseoksilla, jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihduttamalla liottimet saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä (0,78 g, 61,9 %), $R_f = 0,33$ (piihappo, heksaani/etyyliasetatti 2:1), (MH^+ 402,88, 1,07 %).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1,48(\text{s}, 9\text{H})$, $3,37(\text{s}, 3\text{H})$, $3,51\text{--}3,54(\text{m}, 2\text{H})$, $3,66\text{--}3,69(\text{m}, 2\text{H})$, $4,74(\text{s}, 2\text{H})$, $7,05(\text{s}, 1\text{H})$, $8,21(\text{d}, J=9\text{Hz}, 2\text{H})$, $8,39(\text{d}, J=9\text{Hz}, 2\text{H})$ ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75,4Hz, CDCl_3): $\delta = 27,83$, $58,93$, $62,71$, $70,76$, $71,67$, $83,88$, $124,57$, $129,65$, $136,58$, $144,65$, $145,67$, $150,96$ ja $163,32$ ppm.

Analyysi kaavalle $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{S}$, %:

Saatu: C 50,75, H 5,80, N 3,46

Laskettu: C 50,86, H 5,77, N 3,49.

(E)-1-[2-(tert-butoksykarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon sykloheksyyliamiinisuola

Di-isopropyliamiinin (216 ml, 1,54 mol) liuokseen vedettömässä THF:ssä (4,0 l) lisättiin tipoittain $-10\text{ }^\circ\text{C}$:n

lämpötilassa typpikehässä 35 minuutin aikana 1,6 M n-bu-
 tyylilitiumin heksaaniliuosta (9,66 ml, 1,54 mol). Reak-
 tioseosta sekoitettiin -10 °C:ssa 15 minuuttia, sitten
 seos sai lämmetä 0 °C:seen 45 minuutin kuluessa. Tässä
 5 vaiheessa lisättiin syklopentaanikarboksyylihappoa (84 ml,
 0,77 mol) 30 minuutin aikana pitäen lämpötila ulkoisesti
 jäähdyttäen alle 0 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin läm-
 metä huoneenlämpötilaan 1,25 tunnissa, se jäähdytettiin
 0 °C:seen ja siihen lisättiin 1,0 M sinkkikloridin dietyy-
 lieetteriliuosta (422 ml, 0,42 mol) 10 minuutin aikana.
 10 Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 25 minuuttia, se jääh-
 dytettiin -20 °C:seen ja siihen lisättiin (E)-tert-butyyl-
 li-2-(2-metoksietoksimetyyli)-3-(p-tolueenisulfonyyli)ak-
 rylaatin (260 g, 0,70 mol) liuos vedettömässä THF:ssa (530
 15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -20 - 0 °C:ssa 16 tuntia,
 seos laimennettiin väkevällä kloorivetyhapolla (214 ml) ja
 pH säädettiin 5:ksi 5,0 M NaOH-vesiliuoksella (2 ml). Seos
 suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi, uu-
 tettiin etyyliasetaatilla (1,3 l) ja kerrokset erotettiin.
 20 Etyyliasetattikerros pestiin 1,0 M HCl-vesiliuoksella
 (2,6 l), tislattulla vedellä (2 x 2,6 l) ja konsentroitiin
 alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy (259,8 g).
 Raakatuote liuotettiin heksaaniin (2,25 l) palautusjäähdy-
 tyslämpötilassa, kuumentaminen lopetettiin ja liuokseen
 25 lisättiin sykloheksyyliamiinia (78,5 ml, 0,68 mol). Seos
 laimennettiin heksaanilla (1,13 l) ja saostunutta, 0 °C:n
 lämpötilaan jäähdytettyä suolaa rakeistettiin tunnin ajan,
 se otettiin talteen, jolloin saatiin otsikon yhdiste
 (209,9 g, 70 %), sp. 106 - 108 °C, R_f = 0,28 (etyyliase-
 30 taatti/heksaani, 1:1 + 1 % etikkahappoa).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 3,36(s,3H), 3,50-3,53(m,2H), 3,58-
 3,61(m,2H), 4,24(s,2H), 6,98(s,1H) ppm.

35 $^{13}\text{C NMR}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ = 24,55, 25,06, 28,12, 31,53, 39,32, 49,88,
 56,85, 58,55, 65,70, 69,94, 71,77, 80,09, 130,33, 153,44, 167,24 ja
 180,53 ppm.

Analyysi kaavalle $C_{23}H_{41}NO_6$, %:

Saatu: C 64,54, H 9,42, N 3,31

Laskettu: C 64,61, H 9,66, N 3,28.

(E)-bentsyyli-cis-4-{1-[2-(tert-butoksikarbonyyli-
3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboks-
amido}-1-sykloheksaanikarboksylaatti

(E)-1-[2-(tert-butoksikarbonyyli-3)-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksyylihapon (1,0 g, 3,04 mmol) liuokseen etyyliasetaatissa (10,6 ml) lisättiin typpikehässä huoneenlämpötilassa dimetyyliformamidia (1 tippa), pyridiiniä (0,49 ml, 6,08 mmol) ja tionyylikloridia (0,28 ml, 3,95 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 40 minuuttia. Sitten lisättiin huoneenlämpötilassabentsyyli-cis-4-amino-1-sykloheksaanikarboksylaatti-p-tolueenisulfonaattia (1,29 g, 3,19 mmol) ja sen jälkeen trietyyliamiinia (1,27 ml, 9,12 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos laimennettiin tislattulla vedellä (50 ml) ja etyyliasetaatilla (50 ml) ja kerrokset erotettiin. Etyyliasetaattikerros pestiin tislattulla vedellä (2 x 50 ml), 1,0 M HCl-vesiliuoksella (50 ml), kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy (1,552 g). Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin heksaani/etyyliasetaattiseosta (1:1), jolloin yhdistämällä sopivat fraktiot ja haihdutatamalla liuottimet saatiin otsikon yhdiste öljynä (1,07 g, 65 %).

^{13}C NMR (75Hz, $CDCl_3$): δ = 24,84, 25,19, 27,97, 28,95, 38,95, 39,66, 46,71, 55,59, 58,73, 65,19, 66,01, 70,25, 71,55, 80,98, 127,89, 128,06, 128,46, 133,06, 148,91, 174,06, 174,63 ppm.

Analyysi kaavalle $C_{13}H_{45}NO_7$, %:

Saatu: C 68,18, H 8,23, N 2,57

Laskettu: 68,48, H 8,34, N 2,58.

(E)-bentsyyli-cis-4-{1-[2-karboksi-3-(2-metoksi-etoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksamido}-1-sykloheksaanikarboksylaatti

Trifluorietikkahappoa (1,7 ml) lisättiin tipoittein
 5 0 °C:ssa (E)-bentsyyli-cis-4-{1-[2-(tert-butoksikarbonyyli)-3-(2-metoksietoksi)prop-1-enyyli]-1-syklopentaanikarboksamido}-1-sykloheksaanikarboksylaattiin (1,0 g, 1,83 mmol) ja saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 10 24 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin alennetussa paineessa ja jäännöksestä tislattiin tolueenin kanssa (3 x 10 ml) pois trifluorietikkahapon tähteet. Jäännös liuotettiin tert-butyylimetyylieetteriin (50 ml) ja liuos pestiin tislattulla vedellä (6 x 10 ml).

Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja
 15 konsentroitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljy. Raakatuote puhdistettiin kromatografoimalla sili-kageelillä käyttäen eluointiin etyyliasetaatti/heksaaniseosta (2:1) + 1 % etikkahappoa, sopivat fraktiot yhdistettiin, liuottimet haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin
 20 eetterissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittöminä kiteinä (720 mg, 80 %), sp. 90 - 91 °C.

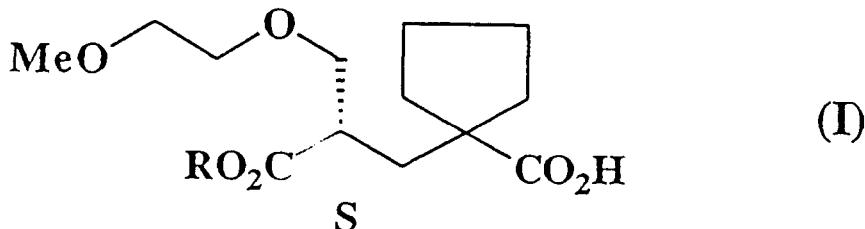
Analyysi kaavalle C₂₇H₃₇NO₇, %:

Saatu: C 66,37, H 7,48, N 2,85

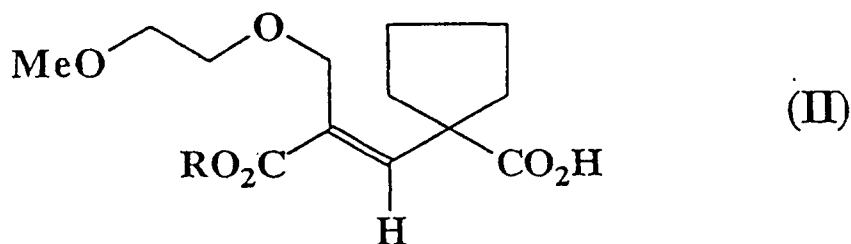
Laskettu: C 66,51, H 7,65, N 2,87.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (I)



jossa R on 5-indanyyli tai karboksyylihapon suojaryhmä, tai sen amiinisuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hydrataan (E)-allyylieetteri, jonka kaava on (II)



jossa R merkitsee samaa kuin kaavassa (I), tai sen amiinisuola, sellaisen stereoselektiivisen kiraalisen rodium- tai ruteniumbifosfiinikatalysaattorin läsnä ollessa, joka pystyy katalysoimaan mainittua hydrausta, ja proottisen liuottimen läsnä ollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on C_{1-4} -alkyyliiryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on tert-butyyliryhmä.

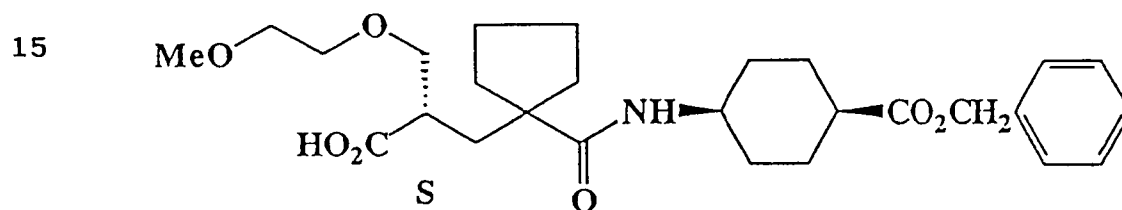
4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu katalysaattori on rodiumkatalysaattori ja että hydrataan kaavan (II) mukaisen yhdisteen amiinisuola.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu amiinisuola on sykloheksyyliamiini- tai (1S,2S)-(+)-pseudoefedriinisuo-

6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että katalysaattori sisältää bifosfiiniligandina (S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyylin tai (2S,4S)-tert-butyyl-4-(difenyylifosfiini)-2-difenyylifosfino)-2-(2-difenyylifosfinometyyli)-1-pyrrolidiinikarboksylaatin.

7. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että katalysaattori on ruteniumkatalysaattori, hydrattu yhdiste on kaavan (I) mukainen happo tai sen sykloheksyyliamiini- tai (1S,2S)-(+)-pseudoefedriinisuoja.

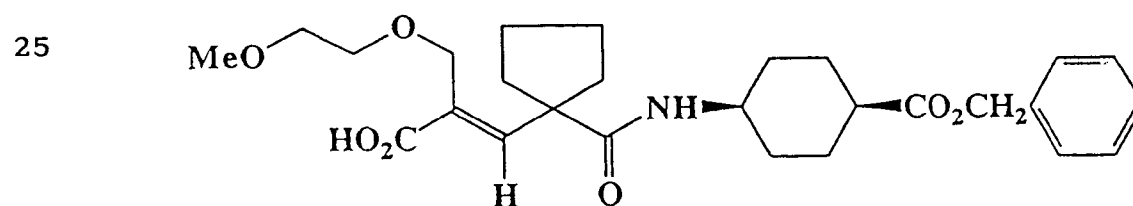
8. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ia)



20

(Ia)

tunnettu siitä, että hydrataan yhdiste, jonka kaava on (IIa)



30

(IIa)

sellaisen stereoselektiivisen kiraalisen rodium- tai ruteniumbifosfiinikatalysaattorin läsnä ollessa, joka pystyy

katalysoimaan mainittua hydrausta, ja proottisen liuottimen läsnä ollessa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että katalysaattorina on rutenium-
5 katalysaattori, joka sisältää bifosfiiniligandin R-(+)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyylin.

10. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että proottinen liuotin on metanoli tai vesipitoinen metanoli.