



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0037335

(51)⁷ C07D 493/08; A01N 43/90

(13) B

(21) 1-2019-05302

(22) 23/03/2018

(86) PCT/EP2018/057397 23/03/2018

(87) WO2018/177907 04/10/2018

(30) 17164278.8 31/03/2017 EP

(45) 25/10/2023 427

(43) 30/01/2020 382A

(73) BASF AGRO B.V. (NL)

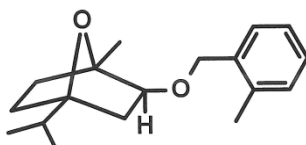
Velperplein 23, 6811 AH Arnhem, Netherlands

(72) BENSON, Stefan (DE); RACK, Michael (DE); ALZNAUER, Christiane (DE);
GOETZ, Roland (DE); WOLF, Bernd (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

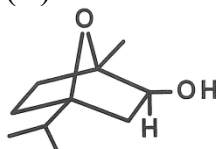
(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ 2-EXO-(2-METYLZENZYLOXY)-1-METYL-4-ISOPROPYL-7-OXABICYCLO[2.2.1]HEPTAN

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (±)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I)



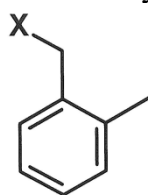
(I)

chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, bao gồm bước cho (±)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)



(II)

chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng phản ứng với hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III)

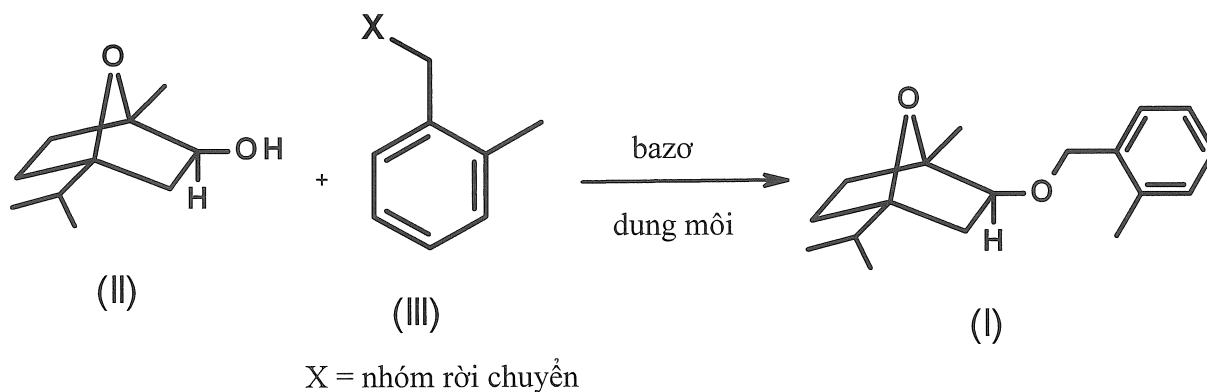


(III)

trong đó X là nhóm rời chuyển, với sự có mặt của ít nhất một bazơ, ít nhất một chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi, các muối xesi và hỗn hợp bất kỳ của chúng và ít nhất một dung môi hữu cơ trơ S1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

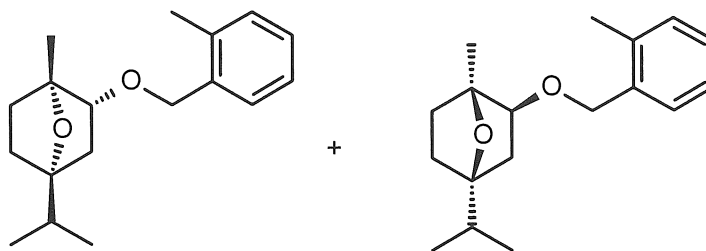
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng bằng cách cho $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng phản ứng với hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) với sự có mặt của bazơ và dung môi hữu cơ.



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hỗn hợp triệt quang $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là hợp chất diệt cỏ đã biết đã được phát triển để sử dụng cho cây lúa. Nó được mô tả trong The Pesticide Manual, Fourteenth Edition, Editor: C.D.S. Tomlin, British Crop Production Council, 2006, entry 157, pages 195-196 với tên thông thường của nó Cinmethylin, tên IUPAC của nó (1RS,2SR,4SR)-1,4-epoxy-p-ment-2-yl 2-metylbenzyl ete và tên tóm tắt hóa chất của nó exo- $(\pm)$ -1-metyl-4-(1-metyletyl)-2-[(2-metylphenyl)metoxy]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan.

Hỗn hợp triệt quang $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (trong bản mô tả này còn được gọi là "các chất đồng phân exo- $(\pm)$ ", CAS RN 87818-31-3)



chứa các phần bằng nhau của hai chất đồng phân đối ảnh (+)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (trong bản mô tả này còn được gọi là "chất đồng phân exo-(+)"), CAS RN 87818-61-9) và (-)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (trong bản mô tả này còn được gọi là "chất đồng phân exo-(-)"), CAS RN 87819-60-1).

Việc điều chế (±)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan và chất đồng phân exo-(+) và chất đồng phân exo-(-) của nó bằng cách cho (±)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan phản ứng với 2-methylbenzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua làm bazơ và dimetylformamit làm dung môi hữu cơ đã được mô tả trong EP 0 081 893 A2 (xem các ví dụ 29, 34, 35 và 62), US 4,487,945 (xem phương án 48), US 4,542,244 (xem phương án 219) và US 4,670,041 (xem phương án 219).

Việc điều chế chất đồng phân exo-(-) bằng cách cho (-)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan phản ứng với 2-methylbenzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua làm bazơ và N,N-dimetylaxetamit làm dung môi hữu cơ đã được mô tả trong US 4,487,945 (xem phương án 46), US 4,542,244 (xem phương án 218) và US 4,670,041 (xem phương án 218).

CN 101602770 A mô tả quá trình tổng hợp ba bước để điều chế Cinmethylin. Ở các bước 1 và 2, terpinen-4-ol được chuyển hóa thành 1,2-epoxit tương ứng mà sau đó được đưa vào quá trình đồng phân hóa để thu được sản phẩm đồng phân hóa 1,2-epoxit. Ở bước 3 cuối, Cinmethylin được điều chế bằng cách ngưng tụ sản phẩm đồng phân hóa 1,2-epoxit với sự có mặt của các tổ hợp khác nhau của các bazơ và các dung môi hữu cơ (xem các ví dụ 1, 2, 3, 8 và 9: natri hydroxit/etyl axetat; các ví dụ 4 và 5: natri amit/diclometan; ví dụ 6: natri hydrua/benzen và ví dụ 7: natri tert-butoxit/toluen).

Silvestre et al., Monatshefte für Chemie 130, pages 589-595 (1999) mô tả quá trình tổng hợp các dẫn xuất benzylic ete của 1,8-cineole bằng cách hồi lưu 3-exo-hydroxy-1,8-cineole với benzyl clorua hoặc các dẫn xuất của nó với sự có mặt của natri hydrua trong tetrahydrofuran khô.

Barton et al., J. Agric. Food Chem. 2010, 58, pages 10147-10155 mô tả quá trình điều chế cinmetylin bằng phương pháp tương tự như phương pháp được báo cáo trong Silvestre et al. (xem trên đây), tức là bằng cách cho ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (mà được gọi là “rượu 10”) phản ứng với 2-methylbenzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua trong tetrahydrofuran khô.

Các quy trình nêu trên để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan mà sử dụng natri hydrua và natri amit làm các bazơ có mặt hạn chế là các chất này có tính phản ứng nguy hiểm với sự có mặt của các lượng nhỏ oxy hoặc hơi ẩm. Các phản ứng như vậy có thể dẫn đến sự tạo thành các khí nguy hiểm như hydro (H_2) hoặc amoniac (NH_3). Do đó, không chỉ sự cẩn thận và đề phòng thích hợp cần phải được thực hiện trong quá trình thao tác và bảo quản các chất này mà còn các biện pháp an toàn cụ thể, ví dụ, môi trường khí trơ (ví dụ, nitơ), làm lạnh thích hợp, loại bỏ các khí nguy hiểm (H_2 , NH_3) và sự pha loãng là cần thiết trong quá trình phản ứng.

Hơn nữa, việc sử dụng kết hợp natri hydroxit và etyl axetat như được mô tả trong CN 101602770 A (xem các ví dụ 1, 2, 3, 8 và 9) có thể dẫn đến sự thủy phân dung môi etyl axetat xét về mặt thực tế rằng natri hydroxit thường được sử dụng làm bazơ trong quá trình xà phòng hóa este. Điều này có nghĩa là tạo ra các lượng tương đối cao các sản phẩm phụ không mong muốn, hiệu suất thấp và hao hụt dung môi quý giá mà không dùng được để quay vòng.

Philip W. Lee et al., Journal of Agricultural and Food Chemistry, Vol. 34, No. 2, 1986, pages 162-170 bộc lộ việc điều chế chất chuyển hóa cinmetylin được đề xuất, tức là exo-2-[[2-(clometyl) phenyl]metoxy]-1-metyl-4-(1-metyletyl)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptan, bằng cách hồi lưu dung dịch chứa exo-1-metyl-4-(1-metyletyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol trong toluen và natri hydroxit được nghiền thành bột dưới bẫy Stark-Dean cho đến khi không còn nước được loại bỏ. Dung dịch thu được tiếp theo được cho phản ứng với α,α -diclo-o-xylen để thu được hỗn hợp gồm các sản phẩm thể một lần và hai lần theo tỷ lệ khoảng 50:50 cùng với dicloxylen không phản ứng. Việc tinh chế hỗn hợp phản ứng này thu được exo-2-[[2-(clometyl) phenyl]metoxy]-1-metyl-4-(1-metyletyl)-7-oxabicyclo [2.2.1] heptan với hiệu suất thấp là 30%.

Carlo Galli, Organic Preparations and Procedures International, 24(3), 1992, pages 285-307 đề cập đến việc sử dụng các muối xesi trong tổng hợp hữu cơ, không kể những muối khác, việc sử dụng xesi cacbonat làm bazơ không đồng nhất trong phản ứng thế ái nhân chạy trong các dung môi không proton lưỡng cực như dimetylformamit (DMF) với tác nhân ái nhân anion.

Zhou Bing et al., Journal of Hunan University (Natural Sciences), Vol. 34, No. 3, Mar. 2007, pages 64 to 66, bộc lộ các phản ứng của hợp chất phenol, như phenol, naphtol, 3,5-di(tert-butyl)phenol và 4-[di(4-tert-butylphenyl)phenylmetyl]phenol), với hydrocacbon được halogen hóa, như bromoetan, bromobutan và benzyl bromua, để điều chế alkyl aryl ete tương ứng dưới các điều kiện sử dụng xesi cacbonat làm chất xúc tác, kali hydroxit làm bazơ, dimetylformamit (DMF) làm dung môi, ở nhiệt độ trong phòng và với sự có mặt của sàng phân tử.

Một trong số các nhược điểm của các phương pháp nêu trên là sử dụng xesi cacbonat cùng với việc sử dụng kết hợp với dimetylformamit làm dung môi. Do các đặc tính độc tính khi tái sản xuất của nó, dimetylformamit đã được bao gồm trong Danh sách chất dự tuyển cần quan tâm rất cao (Candidate List of Substances of Very High Concern) của Cơ quan hóa chất châu Âu (European Chemicals Agency - ECHA). Do đó, các biện pháp an toàn cụ thể như thiết bị bảo hộ cá nhân và các quy trình kín với sự kiểm soát phơi nhiễm thích hợp phải được tuân thủ trong quá trình thao tác và sử dụng chất này. Hơn nữa, dimetylformamit được thủy phân bằng các bazơ mạnh như natri hoặc kali hydroxit, đặc biệt là ở nhiệt độ tăng, điều này dẫn đến các lượng tương đối cao của các sản phẩm phụ không mong muốn, hiệu suất thấp và hao hụt dung môi quý giá. Một nhược điểm khác của phản ứng này được bộc lộ trong Zhou Bing và các đồng tác giả là phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của sàng phân tử mà liên quan đến thước đo bổ sung trên quy mô lớn như cho các chất phản ứng đi qua lớp sàng phân tử mà phải được tái sinh một cách định kỳ. Hơn nữa, cả các lượng tiếp cận tương đối cao của hydrocacbon được halogen hóa và các lượng tương đối cao của chất xúc tác xesi cacbonat liên quan đến hợp chất phenol khiến tạo ra các thành phần phụ không mong muốn.

Các nhược điểm nêu trên làm cho các quy trình trong giải pháp kỹ thuật đã biết không thích hợp lắm cho việc sản xuất ở quy mô công nghiệp và không hấp dẫn đối với các lý do kinh tế, môi trường và sức khỏe nghề nghiệp.

Xét về các hạn chế trên đây, vẫn có nhu cầu về quy trình cải tiến để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, mà sẽ không chỉ làm cho quá trình tổng hợp an toàn và thân thiện với môi trường, mà còn đơn giản và có hiệu quả chi phí để sử dụng thương mại.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế nhằm khắc phục hoặc làm giảm ít nhất một trong số các nhược điểm nêu trên và từ đó đề xuất quy trình cải tiến và khả thi hơn về mặt kinh tế và thương mại để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-

isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng.

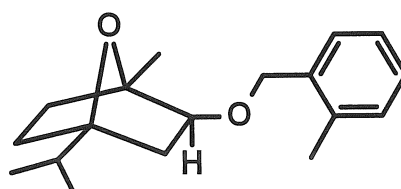
Một mục đích khác là đề xuất quy trình đơn giản về mặt công nghiệp để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, mà thu được sản phẩm cuối mong muốn với hiệu suất tốt.

Mục đích khác là đề xuất quy trình thân thiện hơn với môi trường để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, bằng cách làm giảm các ảnh hưởng bất lợi đến môi trường.

Một mục đích khác nữa là đề xuất quy trình khả thi về mặt công nghiệp để điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, mà làm giảm các lo ngại về độ an toàn và sự tồn tại của các điều kiện nguy hiểm.

Một mục đích khác nữa là đề xuất quy trình điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, mà làm giảm sự tạo ra các sản phẩm phụ không mong muốn.

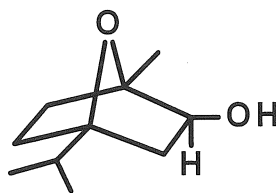
Giờ đây bất ngờ đã phát hiện ra rằng các mục đích này và các mục đích khác, một phần hoặc toàn bộ, đạt được bằng quy trình điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I)



(I)

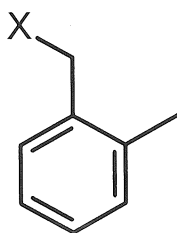
chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng

bao gồm bước cho ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)



(II)

phản ứng với hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III)



(III)

trong đó X là nhóm rời chuyển, với sự có mặt của ít nhất một bazơ, ít nhất một chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi, các muối xesi và hỗn hợp bất kỳ của chúng và ít nhất một dung môi hữu cơ trơ S1.

Do đó, quy trình nêu trên điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng là đối tượng của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình theo sáng chế có được một loạt các ưu điểm và khắc phục các hạn chế của các quy trình trong giải pháp kỹ thuật đã biết.

Quy trình theo sáng chế không sử dụng các chất nguy hiểm như hydrua kim loại kiềm (ví dụ, natri hydrua) hoặc amit (ví dụ, natri amit) do đó, làm giảm đến mức tối thiểu sự tồn tại của các điều kiện phản ứng nguy hiểm và nhu cầu về biện pháp và thiết bị an toàn đồng thời duy trì hiệu quả và sự dễ dàng hoạt động.

Đặc biệt là, đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc sử dụng chỉ các lượng xúc tác của muối rubidi và/hoặc xesi có thể xúc tác một cách hiệu quả phản ứng của $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (II) với hợp chất 2-metylbenzyl (III) để điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (I) với sự có mặt của bazơ và dung môi hữu cơ. Đây là kết quả khá ngạc nhiên khi xem xét thực tế rằng tính axit của các rượu như $(\pm)$ -2-exo-

hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (II) là thấp hơn nhiều so với, ví dụ, các phenol làm cho chúng ít thích hợp hơn đối với các phản ứng thế ái nhân. Về vấn đề này, sự cản trở không gian cao hơn của rượu bậc hai (II) so với các phenol phải cũng được xem xét mà thường làm cho chúng ít dễ tiếp cận hơn vào phản ứng benzyl hóa với chất ái điện tử đã cho.

Hơn nữa, đặc biệt bất ngờ rằng quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện một cách hiệu quả trong các dung môi không phân cực như các hydrocarbon béo và thơm, ví dụ, n-heptan hoặc toluen. Do việc ghép đôi ion có xu hướng làm giảm tính ái nhân của ion, chỉ các dung môi có hằng số điện môi tương đối cao như các dung môi không proton lưỡng cực (ví dụ, dimetylformamit) cho đến nay được coi là thích hợp cho các phản ứng thế ái nhân liên quan đến việc sử dụng các muối xesi (ví dụ, xesi cacbonat) làm chất xúc tác.

Quy trình theo sáng chế đem lại một số các ưu điểm nữa so với các phương pháp trong giải pháp kỹ thuật đã biết bao gồm: (1) Sự kết tụ của các muối và chất lắng nặng trên thành bên trong và nhiều bộ phận khác của thiết bị phản ứng như ví dụ, vách ngăn hoặc bộ phận khuấy (trong bản mô tả này còn được gọi là “đóng cấu”) có thể được tránh nếu không sẽ làm giảm tốc độ chuyển hóa và dẫn đến các khó khăn chủ yếu trên quy mô lớn. Ví dụ, sự kết tụ nghiêm trọng của các muối tích lại trên thành bên trong và các phần khác của thiết bị phản ứng có thể làm cản trở sự truyền nhiệt chính xác, làm mất nhiệt và sự khuấy trộn trong thiết bị phản ứng. Sự đóng cấu thiết bị phản ứng như vậy gần như không xảy ra trong quy trình theo sáng chế do các muối được tạo ra trong quá trình phản ứng được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng dưới dạng các hạt được nghiền mịn. (2) Dung môi hữu cơ trơ S1 được sử dụng trong sáng chế có thể được thu lại và được quay vòng dễ dàng dẫn đến quy trình kinh tế và bền vững. (3) Sự tạo ra sản phẩm phụ có thể được tránh. (4) Hiệu suất cao hơn của (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I) mong muốn, chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng có thể thu được ngụ ý hiệu suất không gian-thời gian cao hơn do tác dụng xúc tác của muối rubidi và/hoặc xesi.

Do đó, quy trình theo sáng chế cho phép điều chế (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng diễn ra theo cách nhíp nhàng và có kiểm soát, mà rất an toàn, đơn giản về mặt công nghiệp, kinh tế, thân thiện với môi trường và có thể tồn tại về mặt thương mại.

Các phương án khác theo sáng chế là rõ ràng từ yêu cầu bảo hộ, phần mô tả và các ví dụ. Cần phải hiểu rằng các dấu hiệu đơn lẻ của đối tượng theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng không chỉ trong kết hợp được chỉ ra

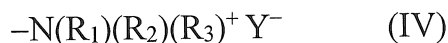
trong mỗi trường hợp cụ thể mà còn trong các kết hợp khác, mà không vượt quá phạm vi của sáng chế.

Các nguyên liệu ban đầu theo sáng chế là các hợp chất đã biết có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo cách đã biết.

Ví dụ, ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong EP 0 081 893 A2 (xem ví dụ 15), US 4,487,945 (xem các phương án 1 và 45), US 4,542,244 (xem các phương án 1 và 217) và US 4,670,041 (xem các phương án 1 và 217) hoặc theo cách tương tự.

Trong hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III), phần tử thế X là nhóm rời chuyển. Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm bất kỳ mà rời một cặp electron khỏi phân tử trong phân tách liên kết dị ly sao cho phân tử có khả năng tham gia vào phản ứng thế ái nhân với ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng.

Các nhóm rời chuyển X được ưu tiên được chọn từ halogen, nhóm rời chuyển được liên kết với oxy, nhóm amoni có công thức (IV)



trong đó R_1 , R_2 và R_3 độc lập với nhau được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl và C_6 - C_{20} -aryl, và Y^- được chọn từ các ion halogenua, hydroxit, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat và C_6 - C_{20} -aryl sulfonat.

Các gốc hữu cơ được nêu trong định nghĩa của các biến nhất định (tức là R^1 , R^2 và R^3), sulfonat (tức là C_1 - C_4 -alkyl sulfonat, C_1 - C_4 -haloalkyl sulfonat, C_6 - C_{20} -aryl sulfonat và C_3 - C_{10} -xycloalkyl sulfonat) và các chất xúc tác chuyển pha (tức là tetra- n - C_1 - C_4 -alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra- n - C_1 - C_8 -alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit và tetra- n - C_1 - C_{12} -alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit) là – giống thuật ngữ halogen - các thuật ngữ chung đối với các liệt kê riêng của các thành viên nhóm riêng. Thuật ngữ “halogen” biểu thị trong mỗi trường hợp flo, clo, brom hoặc iot. Tất cả các chuỗi hydrocacbon, ví dụ, các chuỗi alkyl, có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tiền tố C_n - C_m biểu thị trong mỗi trường hợp số nguyên tử cacbon có thể trong nhóm. Ví dụ về các nghĩa như vậy là:

- C_1 - C_4 -alkyl: ví dụ, metyl, etyl, n -propyl, iso-propyl ($-CH(CH_3)_2$), n -butyl, sec-butyl ($-CH(CH_3)-C_2H_5$), isobutyl ($-CH_2-CH(CH_3)_2$) hoặc tert-butyl ($-C(CH_3)_3$);

- C₁-C₆-alkyl: C₁-C₄-alkyl như nêu trên, và cả, ví dụ, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl hoặc 1-etyl-2-metylpropyl;
- C₁-C₈-alkyl: C₁-C₆-alkyl như nêu trên, và cả, ví dụ, n-heptyl, n-octyl hoặc 2-ethylhexyl;
- C₁-C₁₂-alkyl: C₁-C₈-alkyl như nêu trên, và cả, ví dụ, n-nonyl, iso-nonyl, n-dexyl, n-undexyl hoặc n-dodexyl;
- C₁-C₄-haloalkyl: C₁-C₄-alkyl như nêu trên mà được thế một phần hoặc toàn bộ bởi flo, clo, brom và/hoặc iot, tức là, ví dụ, clometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, dicloflometyl, clodiflometyl, bromometyl, iodometyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, 2-iodoetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-difloetyl, 2,2-diclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentaflloetyl, 2-flopropyl, 3-flopropyl, 2,2-diflopropyl, 2,3-diflopropyl, 2-clopropyl, 3-clopropyl, 2,3-diclopropyl, 2-bromopropyl, 3-bromopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 3,3,3-triclopropyl, 2,2,3,3,3-pentafllopropyl, heptafllopropyl, 1-(flometyl)-2-floetyl, 1-(clometyl)-2-cloetyl, 1-(bromometyl)-2-bromoetyl, 4-flobutyl, 4-clobutyl, 4-bromobutyl, nonafllobutyl, 1,1,2,2,-tetraflloetyl hoặc 1-triflometyl-1,2,2,2-tetraflloetyl; và
- C₃-C₁₀-xycloalkyl: ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl hoặc xyclodexyl.

Thuật ngữ “C₆-C₂₀-aryl” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm vòng cacbon thơm không no có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon có một vòng (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (dung hợp), trong đó ít nhất một vòng là thơm (ví dụ, naphtalenyl hoặc dihydrophenanthrenyl). Ví dụ về các C₆-C₂₀-aryl bao gồm phenyl, p-toluenyl, 1-naphtalenyl (1-naphtyl), 2-naphtalenyl (2-naphtyl), anthraxenyl, indenyl hoặc phenanthrenyl. Nhóm aryl được ưu tiên là phenyl.

Thuật ngữ “ion halogenua” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ, ví dụ, ion florua, ion clorua, ion bromua hoặc ion iodua.

Các nhóm rời chuyển được liên kết với oxy được ưu tiên được chọn từ C₁-C₄-alkyl sulfonat, C₁-C₄-haloalkyl sulfonat, C₆-C₂₀-aryl sulfonat, C₃-C₁₀-xycloalkyl sulfonat và imidazolylsulfonat (imidazylat), tốt hơn nữa là từ C₁-C₄-alkyl sulfonat, C₁-C₄-haloalkyl sulfonat và C₆-C₂₀-aryl sulfonat và thậm chí tốt hơn nữa là từ C₁-C₄-alkyl sulfonat và C₆-C₂₀-aryl sulfonat.

Ví dụ về các C₁-C₄-alkyl sulfonat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesylat (metansulfonat), esylat (etansulfonat), n-propylsulfonat, iso-propylsulfonat, n-butylsulfonat, iso-butylsulfonat, sec-butylsulfonat và tert-butylsulfonat.

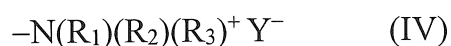
Ví dụ về các C₁-C₄-haloalkyl sulfonat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflat (triflometansulfonat) và triclometansulfonat.

Ví dụ về các C₆-C₂₀-aryl sulfonat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tosylat (p-toluensulfonat), besylat (benzensulfonat) và 2-naphtyl sulfonat.

Ví dụ về các C₃-C₁₀-xycloalkyl sulfonat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclohexylsulfonat.

Tốt hơn là, nhóm rời chuyển được liên kết với oxy được chọn từ mesylat (metansulfonat), esylat (etansulfonat), n-propylsulfonat, iso-propylsulfonat, n-butylsulfonat, iso-butylsulfonat, sec-butylsulfonat, tert-butylsulfonat, triflat (triflometansulfonat), triclometansulfonat, tosylat (p-toluensulfonat), besylat (benzensulfonat), 2-naphtyl sulfonat, xyclohexylsulfonat và imidazolylsulfonat (imidazylat), tốt hơn nữa là từ mesylat, esylat, triflat, tosylat và besylat và thậm chí tốt hơn nữa là từ mesylat và tosylat.

Theo một phương án được ưu tiên khác, nhóm rời chuyển X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat, C₆-C₂₀-aryl sulfonat và nhóm amoni có công thức (IV)



trong đó R₁, R₂ và R₃ độc lập với nhau được chọn từ C₁-C₆-alkyl và Y⁻ được chọn từ các ion halogenua, hydroxit, C₁-C₄-alkyl sulfonat và C₆-C₂₀-aryl sulfonat.

Tốt hơn nữa nếu nhóm rời chuyển X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat, C₆-C₂₀-aryl sulfonat và nhóm amoni có công thức (IV) trong đó R₁, R₂ và R₃ độc lập với nhau được chọn từ C₁-C₆-alkyl và Y⁻ được chọn từ ion halogenua, hydroxit, mesylat và tosylat.

Thậm chí tốt hơn nữa nếu nhóm rời chuyển X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat, C₆-C₂₀-aryl sulfonat và nhóm amoni có công thức (IV) trong đó R₁, R₂ và R₃ độc lập với nhau được chọn từ C₁-C₆-alkyl và Y⁻ được chọn từ ion halogenua (tốt hơn là ion clorua).

Vẫn tốt hơn nữa nếu nhóm rời chuyển X được chọn từ clo, brom, iot, mesylat, tosylat, nhóm trimetyl amoni clorua có công thức (IVa)



nhóm trietyl amoni clorua có công thức (IVb)



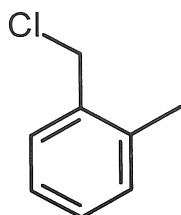
Còn tốt hơn nữa nếu nhóm rời chuyển X được chọn từ clo, brom, iot, mesylat, tosylat và nhóm trimetyl amoni clorua có công thức (IVa).

Vẫn thậm chí tốt hơn nữa nếu nhóm rời chuyển X được chọn từ clo, mesylat, tosylat và nhóm trimetyl amoni clorua có công thức (IVa).

Theo một phương án được ưu tiên khác, nhóm rời chuyển X được chọn từ halogen, đặc biệt là từ clo, brom và iot. Tốt nhất nếu nhóm rời chuyển X là clo.

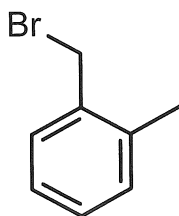
Theo một phương án khác nữa, hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm

- 2-methylbenzyl clorua (1-(clometyl)-2-metyl-benzen) có công thức (IIIa)



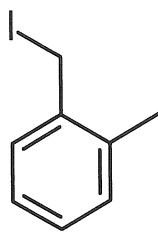
(IIIa) ,

- 2-methylbenzyl bromua (1-(bromometyl)-2-metyl-benzen) có công thức (IIIb)



(IIIb) ,

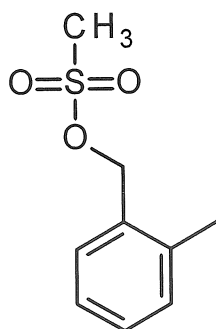
- 2-methylbenzyl iodua (1-(iodometyl)-2-metyl-benzen) có công thức (IIIc)



(IIIc)

,

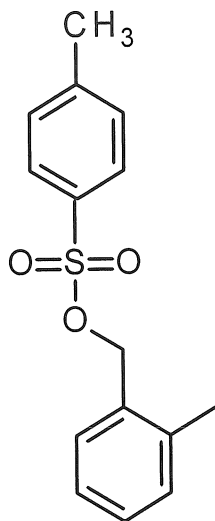
– 2-methylbenzyl mesylat ((2-metylphenyl)metyl metansulfonat) có công thức (IIIId)



(IIIId)

,

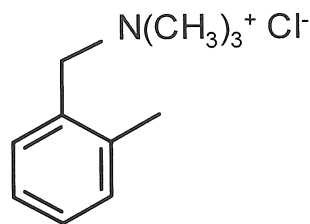
– 2-methylbenzyl tosylat ((2-metylphenyl)metyl 4-metylbenzensulfonat) có công thức (IIIe)



(IIIe)

,

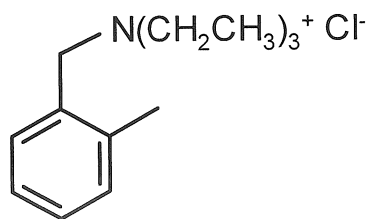
– Trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (IIIIf)



(III f)

và

- Trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III g)



(III g)

Tốt nhất nếu hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) là 2-metylbenzyl clorua (1-(clometyl)-2-metyl-benzen) có công thức (IIIa).

Hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu trong quy trình theo sáng chế là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc theo cách tương tự.

Ví dụ, hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là halogen (như ví dụ, 2-metylbenzyl clorua có công thức (IIIa)) có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong Synthetic Communications, Volume 33, Issue 7, pages 1103-1107, 2003 hoặc theo cách tương tự.

Ví dụ, hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là C₁-C₄-alkyl sulfonat hoặc C₆-C₂₀-aryl sulfonat (như ví dụ, 2-metylbenzyl mesylat có công thức (III d) hoặc 2-metylbenzyl tosylat có công thức (III e)) có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong Energy & Fuels, 21(3), pages 1695-1698, 2007 hoặc Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 184(5), pages 1161-1174, 2009.

Hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III f) hoặc trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III g)) có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, p.98 (1963); Vol. 38, p.5 (1958). Ví dụ, hợp chất 2-metylbenzyl có công

thức (III) trong đó X được chọn từ halogen (tốt hơn là clo, brom hoặc iot và tốt hơn nữa là clo), C₁-C₄-alkyl sulfonat (tốt hơn là mesylat) hoặc C₆-C₂₀-aryl sulfonat (tốt hơn là tosylat) được cho phản ứng với amin bậc ba có công thức NR₁R₂R₃ trong đó R₁, R₂ và R₃ có nghĩa giống như trong công thức (IV) (tốt hơn là trong đó R₁, R₂ và R₃ độc lập với nhau được chọn từ C₁-C₆-alkyl và C₆-C₂₀-aryl, tốt hơn nữa là C₁-C₆-alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl và tốt nhất là metyl) trong dung môi thích hợp như, ví dụ, etanol khan.

Hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như, ví dụ, trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_g)) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng một cách riêng rẽ (tức là dưới dạng chất tách ra hoặc trong dung dịch của dung môi thích hợp bất kỳ), hoặc được tạo thành trong hỗn hợp phản ứng in-situ.

Khi tạo thành in-situ của hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_g)) là mong muốn, quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một amin bậc ba có công thức NR₁R₂R₃ trong đó R₁, R₂ và R₃ có nghĩa giống như trong công thức (IV) (tốt hơn là trong đó R₁, R₂ và R₃ độc lập với nhau được chọn từ C₁-C₆-alkyl và C₆-C₂₀-aryl, tốt hơn nữa là C₁-C₆-alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl và tốt nhất là metyl).

Ví dụ về các amin bậc ba thích hợp có công thức NR₁R₂R₃ là tri-(C₁-C₆)-alkylamin như trimetylamin, trietylamin, tributylamin và N,N-diisopropyletylamin; di-(C₁-C₆)-alkyl-phenylamin như N,N-dimetylanilin và N,N-dietylanilin; và các chất tương tự.

Tốt hơn nếu amin bậc ba có công thức NR₁R₂R₃ được sử dụng trong đó mỗi R₁, R₂ và R₃ là C₁-C₆-alkyl, tốt hơn nữa là C₁-C₄-alkyl, đặc biệt là metyl hoặc etyl và tốt nhất là metyl.

Do đó, theo phương án được ưu tiên đặc biệt, amin bậc ba có công thức NR₁R₂R₃ được chọn từ trimetylamin, trietylamin hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất nếu amin bậc ba có công thức NR₁R₂R₃ là trimetylamin.

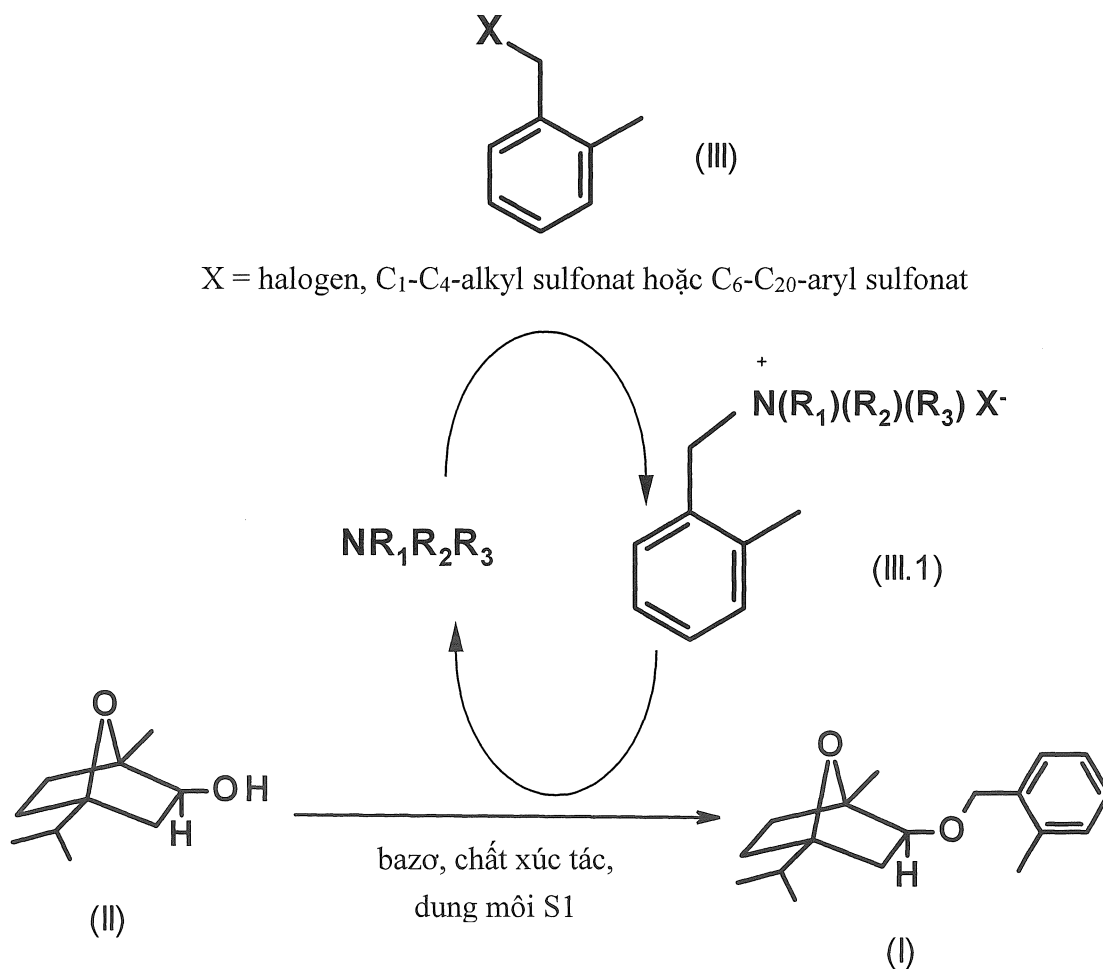
Đặc biệt là, hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_g)) có thể được tạo thành in-situ bằng cách cho hợp chất 2-metylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat hoặc C₆-C₂₀-aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) phản ứng với amin bậc ba có

công thức $NR_1R_2R_3$ trong đó R_1 , R_2 và R_3 có nghĩa giống như trong công thức (IV) (tốt hơn là trong đó R_1 , R_2 và R_3 độc lập với nhau được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl và C_6 - C_{20} -aryl, tốt hơn nữa là C_1 - C_6 -alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là methyl hoặc ethyl và tốt nhất là methyl) trong hỗn hợp phản ứng chứa $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, bazơ như được xác định trong bản mô tả này, chất xúc tác như được xác định trong bản mô tả này và dung môi hữu cơ trơ S1 như được xác định trong bản mô tả này.

Cụ thể hơn, sự tạo thành in-situ của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimethyl(o-tolylmethyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc triethyl(o-tolylmethyl)amoni clorua có công thức (III_g)) có thể được thực hiện bằng cách đưa $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, bazơ như được xác định trong bản mô tả này, chất xúc tác như được xác định trong bản mô tả này, dung môi hữu cơ trơ S1 như được xác định trong bản mô tả này và amin bậc ba có công thức $NR_1R_2R_3$ như được xác định trong bản mô tả này vào trong thiết bị phản ứng để thu được hỗn hợp thứ nhất, làm nóng hỗn hợp thứ nhất này, định lượng hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat hoặc C_6 - C_{20} -aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) trong hỗn hợp thứ nhất để thu được hỗn hợp phản ứng.

Hình dung được rằng amin bậc ba $NR_1R_2R_3$ thay thế nhóm rời chuyển X trong hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat hoặc C_6 - C_{20} -aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) để tạo ra muối amoni tương ứng, tức là hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimethyl(o-tolylmethyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc triethyl(o-tolylmethyl)amoni clorua có công thức (III_g)). Muối ammoni được tạo thành in-situ ngay lập tức phản ứng với muối của $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-methyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Trong quá trình benzyl hóa này, amin bậc ba được giải phóng lại và do đó, sẵn sàng để khởi động lại sự thể ái nhân của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat hoặc C_6 - C_{20} -aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo).

Sự tạo thành in-situ nêu trên của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) còn được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Vì vậy, biến thể này của quy trình theo sáng chế là đặc biệt có lợi do chỉ các lượng dưới hệ số tỷ lệ hoặc thậm chí các lượng xúc tác của amin bậc ba $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ tương ứng với hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat hoặc C₆-C₂₀-aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) là cần thiết mà không làm gián đoạn phản ứng benzyl hóa. Hơn nữa, tính ái điện tử cao hơn do bản chất ion của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) dẫn đến sự tăng tốc phản ứng so với việc sử dụng trực tiếp hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkyl sulfonat hoặc C₆-C₂₀-aryl sulfonat làm chất phản ứng ái điện tử. Hơn nữa, đặc điểm lưỡng tính của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) cũng có lợi do môi trường phản ứng tạo ra hỗn hợp không đồng nhất bao gồm pha lỏng và pha rắn.

Tỷ lệ mol của hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) (đặc biệt là 2-methylbenzyl clorua có công thức (IIIa)) và (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, đặc biệt là (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), có thể

thay đổi rộng và phụ thuộc vào bản chất của hợp chất 2-methylbenzyl (III) được dùng và điều kiện phản ứng được sử dụng, nhưng nói chung nằm trong khoảng từ 3 : 1 đến 0,9 : 1, tốt hơn là từ 2 : 1 đến 0,9 : 1, tốt hơn nữa là từ 1,5 : 1 đến 0,9 : 1 và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1,1 : 1 đến 0,9 : 1.

Theo một phương án khác, quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một bazơ có khả năng tạo ra dung môi S2 được chọn từ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng dưới các điều kiện phản ứng.

Ví dụ về các rượu C₁-C₄-alkyl bao gồm metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol (propan-2-ol), n-butanol, sec-butanol (butan-2-ol), iso-butanol (2-metyl-1-propanol) hoặc tert-butanol (2-metyl-2-propanol), tốt hơn là metanol, etanol, iso-propanol hoặc tert-butanol và tốt hơn nữa là metanol.

Theo một phương án được ưu tiên, quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một bazơ có khả năng tạo ra dung môi S2 được chọn từ nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước) dưới các điều kiện phản ứng.

Đặc biệt là, bazơ được sử dụng trong sáng chế được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các hydro cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ các hydroxit kim loại kiềm, các cacbonat kim loại kiềm, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ các hydroxit kim loại kiềm, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, và vẫn tốt hơn nữa là từ các hydroxit kim loại kiềm.

Thuật ngữ “kim loại kiềm” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, lithi, natri và kali.

Thuật ngữ “kim loại kiềm thổ” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, canxi, magie và bari.

Theo một phương án khác, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các hydro cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các

C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn là từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ và hỗn hợp bất kỳ của chúng, mỗi kim loại kiềm độc lập được chọn từ lithi, natri và kali và mỗi kim loại kiềm thổ độc lập được chọn từ canxi, magie và bari.

Theo một phương án khác nữa, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm, các cacbonat kim loại kiềm, các hydro cacbonat kim loại kiềm, các oxit kim loại kiềm, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn là từ các hydroxit kim loại kiềm, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, và tốt hơn nữa là từ các hydroxit kim loại kiềm, mỗi kim loại kiềm độc lập được chọn từ lithi, natri và kali.

Để làm các hydroxit kim loại kiềm, có thể sử dụng lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit.

Để làm các hydroxit kim loại kiềm thổ, có thể sử dụng canxi hydroxit, magie hydroxit hoặc bari hydroxit.

Để làm các cacbonat kim loại kiềm, có thể sử dụng lithi cacbonat, natri cacbonat hoặc kali cacbonat.

Để làm các cacbonat kim loại kiềm thổ, có thể sử dụng canxi cacbonat, magie cacbonat hoặc bari cacbonat.

Để làm các hydro cacbonat kim loại kiềm, có thể sử dụng lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat hoặc kali hydro cacbonat.

Để làm các hydro cacbonat kim loại kiềm thổ, có thể sử dụng canxi hydro cacbonat, magie hydro cacbonat hoặc bari hydro cacbonat.

Để làm các oxit kim loại kiềm, có thể sử dụng lithi oxit, natri oxit hoặc kali oxit.

Để làm các oxit kim loại kiềm thổ, có thể sử dụng canxi oxit, magie oxit hoặc bari oxit.

Để làm các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm, có thể sử dụng lithi metoxit, natri metoxit, kali metoxit, lithi etoxit, natri etoxit, kali etoxit, lithi n-propoxit, natri n-propoxit, kali n-propoxit, lithi iso-propoxit, natri iso-propoxit, kali iso-propoxit, lithi n-butoxit, natri n-butoxit, kali n-butoxit, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit hoặc kali tert-butoxit.

Để làm các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm thổ, có thể sử dụng magie dimetoxit, canxi dimetoxit, bari dimetoxit, magie dietoxit, canxi dietoxit, bari dietoxit, magie di-n-propoxit, canxi di-n-propoxit, bari di-n-propoxit, magie di-iso-propoxit, canxi di-iso-propoxit, bari di-iso-propoxit, magie di-n-butoxit, canxi di-n-butoxit, bari di-n-butoxit, magie di-tert-butoxit, canxi di-tert-butoxit hoặc bari di-tert-butoxit.

Theo một phương án được ưu tiên, bazơ được sử dụng trong sáng chế được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, bari cacbonat, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, canxi hydro cacbonat, magie hydro cacbonat, bari hydro cacbonat, lithi oxit, natri oxit, kali oxit, canxi oxit, magie oxit, bari oxit, lithi metoxit, natri metoxit, kali metoxit, lithi etoxit, natri etoxit, kali etoxit, lithi n-propoxit, natri n-propoxit, kali n-propoxit, lithi iso-propoxit, natri iso-propoxit, kali iso-propoxit, lithi n-butoxit, natri n-butoxit, kali n-butoxit, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, magie dimetoxit, canxi dimetoxit, bari dimetoxit, magie dietoxit, canxi dietoxit, bari dietoxit, magie di-n-propoxit, canxi di-n-propoxit, bari di-n-propoxit, magie di-iso-propoxit, canxi di-iso-propoxit, bari di-iso-propoxit, magie di-n-butoxit, canxi di-n-butoxit, bari di-n-butoxit, magie di-tert-butoxit, canxi di-tert-butoxit, bari di-tert-butoxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, magie hydroxit, bari hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, magie cacbonat, bari cacbonat, lithi metoxit, natri metoxit, kali metoxit, magie dimetoxit, canxi dimetoxit, bari dimetoxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi metoxit, natri metoxit, kali metoxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, vẫn tốt hơn nữa là từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi metoxit, natri metoxit, kali metoxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ natri hydroxit, kali hydroxit, natri metoxit, kali metoxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng và vẫn thậm chí tốt hơn nữa là từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng. Tốt nhất nếu bazơ được sử dụng trong sáng chế là natri hydroxit.

Theo một phương án khác, bazơ này được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Tỷ lệ mol của bazơ và (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, đặc biệt là (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), có thể thay đổi rộng và phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng được sử dụng, nhưng nói chung nằm trong khoảng từ 1 : 1 đến 5 : 1, tốt hơn là từ 1 : 1 đến 3 : 1, tốt hơn nữa là từ 1 : 1 đến 2 : 1 và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 : 1 đến 1,5 : 1.

Bazơ được sử dụng trong sáng chế có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng rắn, dưới dạng dung dịch nước hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “dạng rắn” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột, viên nén, hạt pellet, phiến nhỏ, cốm hoặc hạt cỡ micro.

Nồng độ của bazơ trong dung dịch nước có thể thay đổi và phụ thuộc vào bản chất của bazơ và các điều kiện phản ứng được sử dụng, nhưng nói chung nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng của bazơ, tính theo trọng lượng dung dịch nước.

Các bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm (tốt hơn là từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng và tốt nhất là natri hydroxit) tốt hơn được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng rắn. Để làm dạng rắn của các hydroxit kim loại kiềm, có thể sử dụng hạt pellet, phiến nhỏ, cốm hoặc hạt cỡ micro, tốt hơn là hạt cỡ micro. Các dạng rắn nêu trên của các hydroxit kim loại kiềm là có bán trên thị trường từ các nhà cung cấp khác nhau. Theo một phương án được ưu tiên, quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của natri hydroxit dạng hạt cỡ micro làm bazơ. Do đó, bazơ được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là bao gồm natri hydroxit dạng hạt cỡ micro và tốt hơn nữa là được cấu thành từ natri hydroxit dạng hạt cỡ micro.

Theo một phương án khác, các bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm (tốt hơn là từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp của chúng và tốt nhất là natri hydroxit) cũng có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dưới dạng dung dịch nước. Tốt hơn nếu dung dịch nước của hydroxit kim loại kiềm (tốt hơn là natri hydroxit hoặc kali hydroxit và tốt hơn nữa là natri hydroxit) bao gồm từ 10 đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 25 đến 50% trọng lượng và thậm chí tốt hơn nữa là từ 35 đến 50% trọng lượng của hydroxit kim loại kiềm (tốt hơn là natri hydroxit hoặc kali hydroxit và tốt hơn nữa là natri hydroxit), tính theo trọng lượng dung dịch nước. Dung dịch nước của các hydroxit kim loại kiềm (tốt hơn là natri hydroxit hoặc kali hydroxit và tốt hơn nữa là natri hydroxit) có thể được cung cấp bằng các phương pháp đã biết nhưng cũng có bán trên thị trường ở một số nồng độ khác nhau.

Quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi, các muối xesi và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ các muối xesi.

Tốt hơn nếu chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi và xesi của các axit vô cơ, các muối rubidi và xesi của các axit hữu cơ và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi của các axit vô cơ, các muối rubidi của các axit hữu cơ và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ các muối xesi của các axit vô cơ, các muối xesi của các axit hữu cơ và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Tốt hơn nữa nếu chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi và xesi của các axit vô cơ.

Theo một phương án, chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi của các axit vô cơ.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ các muối xesi của các axit vô cơ.

Thuật ngữ “các muối của các axit vô cơ” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, halogenua, cacbonat, sulfat, nitrat, phosphat, oxit và hydroxit.

Thuật ngữ “halogenua” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm florua, clorua, bromua và iodua.

Thuật ngữ “cacbonat” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, cacbonat (CO_3^{2-}) và hydro cacbonat (HCO_3^-).

Thuật ngữ “sulfat” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, sulfat (SO_4^{2-}) và hydro sulfat (HSO_4^-).

Thuật ngữ “phosphat” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, phosphat (PO_4^{3-}), hydro phosphat (HPO_4^{2-}) và dihydro phosphat (H_2PO_4^-).

Thuật ngữ “các muối của các axit hữu cơ” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, carboxylat, alcoholat và sulfonat.

Thuật ngữ “carboxylat” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, format, axetat, oxalat, lactat và xitrat.

Thuật ngữ “alcoholat” như được sử dụng trong bản mô tả này trong định nghĩa về chất xúc tác bao gồm, ví dụ, C₁-C₄ alcoholat như metoxit, etoxit, n-propoxit, isopropoxit, n-butoxit, sec-butoxit và tert-butoxit.

Thuật ngữ “sulfonat” như được sử dụng trong bản mô tả này trong định nghĩa về chất xúc tác bao gồm, ví dụ, C₁-C₄-alkyl sulfonat như mesylat (metansulfonat), esylat (etansulfonat), n-propylsulfonat, iso-propylsulfonat, n-butylsulfonat, iso-butylsulfonat, sec-butylsulfonat và tert-butylsulfonat, C₁-C₄-haloalkyl sulfonat như triflat (triflometansulfonat) và triclometansulfonat và C₆-C₂₀-aryl sulfonat như tosylat (para-toluensulfonat), besylat (benzensulfonat) và 2-naphtyl sulfonat, đặc biệt là metansulfonat, triflometansulfonat và para-toluensulfonat.

Theo một phương án được ưu tiên khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi sulfat, rubidi và xesi nitrat, rubidi và xesi phosphat, rubidi và xesi oxit, rubidi và xesi hydroxit, rubidi và xesi carboxylat, rubidi và xesi C₁-C₄ alcoholat, rubidi và xesi sulfonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi sulfat, rubidi và xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi và xesi halogenua.

Theo một phương án, chất xúc tác được chọn từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat, rubidi sulfat, rubidi nitrat, rubidi phosphat, rubidi oxit, rubidi hydroxit, rubidi carboxylat, rubidi C₁-C₄ alcoholat, rubidi sulfonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat, rubidi sulfat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi halogenua.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi halogenua, xesi cacbonat, xesi sulfat, xesi nitrat, xesi phosphat, xesi oxit, xesi hydroxit, xesi carboxylat, xesi C₁-C₄ alcoholat, xesi sulfonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ xesi halogenua, xesi cacbonat, xesi sulfat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ xesi halogenua, xesi cacbonat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ xesi halogenua, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ xesi halogenua.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chất xúc tác được chọn từ rubidi florua, rubidi clorua, rubidi bromua, rubidi iodua, xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iodua, rubidi cacbonat, rubidi hydro cacbonat, xesi cacbonat, xesi hydro cacbonat,

rubidi sulfat, rubidi hydro sulfat, xesi sulfat, xesi hydro sulfat, rubidi nitrat, xesi nitrat, rubidi phosphat, rubidi hydro phosphat, rubidi dihydro phosphat, xesi phosphat, xesi hydro phosphat, xesi dihydro phosphat, rubidi oxit, xesi oxit, rubidi hydroxit, xesi hydroxit, rubidi format, rubidi axetat, rubidi oxalat, rubidi lactat, rubidi xitrat, xesi format, xesi axetat, xesi oxalat, xesi lactat, xesi xitrat, rubidi metoxit, rubidi etoxit, rubidi n-propoxit, rubidi iso-propoxit, rubidi n-butoxit, rubidi sec-butoxit, rubidi tert-butoxit, xesi metoxit, xesi etoxit, xesi n-propoxit, xesi iso-propoxit, xesi n-butoxit, xesi sec-butoxit, xesi tert-butoxit, rubidi metansulfonat, rubidi triflometansulfonat, rubidi para-toluensufonat, xesi metansulfonat, xesi triflometansulfonat, xesi para-toluensufonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ rubidi florua, rubidi clorua, rubidi bromua, rubidi iodua, xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iodua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, rubidi sulfat, xesi sulfat, rubidi phosphat, xesi phosphat, rubidi hydroxit, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, rubidi sulfat, xesi sulfat, rubidi hydroxit, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, rubidi hydroxit, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, vẫn tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi clorua, xesi clorua hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chất xúc tác được chọn từ rubidi florua, rubidi clorua, rubidi bromua, rubidi iodua, rubidi cacbonat, rubidi hydro cacbonat, rubidi sulfat, rubidi hydro sulfat, rubidi nitrat, rubidi phosphat, rubidi hydro phosphat, rubidi dihydro phosphat, rubidi oxit, rubidi hydroxit, rubidi format, rubidi axetat, rubidi oxalat, rubidi lactat, rubidi xitrat, rubidi metoxit, rubidi etoxit, rubidi n-propoxit, rubidi iso-propoxit, rubidi n-butoxit, rubidi sec-butoxit, rubidi tert-butoxit, rubidi metansulfonat, rubidi triflometansulfonat, rubidi para-toluensufonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ rubidi florua, rubidi clorua, rubidi bromua, rubidi iodua, rubidi cacbonat, rubidi sulfat, rubidi phosphat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, rubidi cacbonat, rubidi sulfat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, rubidi cacbonat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, vẫn tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, rubidi cacbonat hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là rubidi clorua.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iodua, xesi cacbonat, xesi hydro cacbonat, xesi sulfat, xesi hydro sulfat, xesi nitrat, xesi phosphat, xesi hydro phosphat, xesi dihydro phosphat, xesi oxit, xesi hydroxit, xesi format, xesi axetat, xesi oxalat, xesi lactat, xesi xitrat, xesi metoxit, xesi etoxit, xesi n-propoxit, xesi iso-propoxit, xesi n-butoxit, xesi sec-butoxit, xesi tert-butoxit, xesi metansulfonat, xesi triflometansulfonat, xesi para-toluensufonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iodua, xesi cacbonat, xesi sulfat, xesi phosphat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của

chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ xesi clorua, xesi cacbonat, xesi sulfat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ xesi clorua, xesi cacbonat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng, vẫn tốt hơn nữa là từ xesi clorua, xesi cacbonat hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là xesi clorua.

Chất xúc tác tốt hơn là được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng rắn nhưng cũng có thể được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác cũng có thể được đỡ trên vật liệu mang.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của chất xúc tác và $(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II) nằm trong khoảng từ 0,001 : 1 đến 0,5 : 1, tốt hơn nữa là từ 0,005 : 1 đến 0,3 : 1, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,0075 : 1 đến 0,2 : 1, còn tốt hơn nữa là từ 0,01 : 1 đến 0,1 : 1 và đặc biệt là từ 0,0125 : 1 đến 0,04 : 1.

Quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một dung môi hữu cơ trơ S1.

“Dung môi hữu cơ trơ” có nghĩa là dung môi hữu cơ mà, dưới các điều kiện phản ứng của quy trình theo sáng chế, không tham gia vào phản ứng bất kỳ có thể thấy rõ được với các chất phản ứng hoặc các sản phẩm.

Dung môi hữu cơ trơ S1 được sử dụng trong quy trình theo sáng chế có thể được chọn từ nhiều loại dung môi tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng được sử dụng.

Các dung môi hữu cơ trơ S1 thích hợp có thể được chọn từ hydrocacbon, amit, ete, xeton, nitril và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Hydrocacbon được sử dụng làm dung môi hữu cơ trơ S1 trong sáng chế có thể được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon vòng béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Tốt hơn nếu dung môi hữu cơ trơ S1 có thể được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon vòng béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa, amit, ete, xeton, nitril và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Thuật ngữ “hydrocacbon béo” bao gồm các hydrocacbon béo mạch thẳng và mạch nhánh.

Hydrocacbon béo mạch thẳng mà có thể được sử dụng trong sáng chế là hydrocacbon có từ 5 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 5 đến 10 nguyên tử

cacbon. Ví dụ về hydrocacbon béo mạch thẳng bao gồm n-pentan, n-hexan, n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn là n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Hydrocacbon béo mạch nhánh mà thích hợp để sử dụng trong sáng chế là hydrocacbon có từ 4 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon và thậm chí tốt hơn nữa là từ 8 đến 11 nguyên tử cacbon. Ví dụ về hydrocacbon béo mạch nhánh thích hợp bao gồm 2-metylpropan, 2-metylbutan, 2,3-dimetylbutan, 2-metylpentan, 3-metylpentan, 2,2-dimetylpentan, 2,3-dimetylpentan, 2,4-dimetylpentan, 2,2,4-trimetylpentan, 2-metylhexan, 3-metylhexan, 2,4-dimetylhexan, 2,5-dimetylhexan, 2,2,4-trimetylhexan, 2,3,4-trimetylhexan, 3,3,4-trimetylhexan, 2-metylheptan, 3-metylheptan, 2,3-dimetylheptan, 3,4-dimetylpentan, 2-etyloctan, 2,3-dimetyloctan, 2-metylnonan, 3,4-dimetylnonan, 3-metyldecan, 2-metylundecan, 2-metyldodecan, 2,2,4-trimetyldodecan và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Đặc biệt thích hợp là hỗn hợp của các hydrocacbon béo mạch nhánh có từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon và tốt hơn nữa là từ 8 đến 11 nguyên tử cacbon, như các hỗn hợp thương mại của hydrocacbon isoparaflinic được bán dưới tên thương mại Isopar® bởi ExxonMobil Chemical, như ví dụ, Isopar® E. Isopar E là hỗn hợp các hydrocacbon isoparaflinic có khoảng chưng cất từ 113°C đến 139°C.

Ví dụ về các hydrocacbon vòng béo thích hợp bao gồm hydrocacbon vòng béo no hoặc không no, như ví dụ, xyclopentan, xyclohexan, xyclohexen, xycloheptan, xyclooctan, xycloocten, 1,5-xyclooctadien và các chất tương tự. Ưu tiên đối với hydrocacbon vòng béo no có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Xyclohexan là được đặc biệt ưu tiên.

Ví dụ về hydrocacbon thơm thích hợp bao gồm toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 2-propylbenzen (cumen), 2-isopropyltoluen (o-cymol), 3-isopropyltoluen (m-cymol), 4-isopropyltoluen (p-cymol), 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và các chất tương tự. Ưu tiên đối với toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Đặc biệt ưu tiên trong số các hydrocacbon thơm là toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và hỗn hợp bất kỳ của chúng, với toluen được ưu tiên nhất.

Ví dụ về các hydrocacbon béo được halogen hóa thích hợp bao gồm metylen clorua, clorofom, cacbon tetracloet, 1,2-dicloet, 1,1,1,2-tetracloet, 1,1,2,2-tetracloet, 1,1-dicloetylen, 1,2-dicloetylen, và các chất tương tự. Ưu tiên đối với metylen clorua và 1,2-dicloet và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Ví dụ về các hydrocacbon thơm được halogen hóa thích hợp bao gồm clobenzen, bromobenzen, o-diclobenzen, m-diclobenzen, α,α,α -triflotoluen (benzotriflorua) và các chất tương tự.

Ví dụ về các amit thích hợp bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, dietylaxetamit, và các chất tương tự.

Ví dụ về các ete thích hợp bao gồm các ete không vòng, vòng hoặc thơm như dietyl ete, diisopropyl ete, n-butyl metyl ete, isobutyl metyl ete, sec-butyl metyl ete, tert-butyl metyl ete, xyclopentyl metyl ete, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, 1,4-dioxan, anisol và các chất tương tự.

Ví dụ về các xeton thích hợp bao gồm axeton, metyl etyl xeton, metyl isopropyl xeton, metyl isobutyl xeton, xyclopropyl metyl xeton và các chất tương tự.

Ví dụ về các nitril thích hợp bao gồm axetonitril, benzonitril, và các chất tương tự.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon, ete không vòng, ete vòng, ete thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon vòng béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa, ete không vòng, ete vòng, ete thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng, còn tốt hơn nữa là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng, và vẫn tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm.

Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các hydrocacbon.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), metylen clorua, clobenzen và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa, dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), clobenzen, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Còn tốt hơn nữa nếu dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Vẫn tốt hơn nữa nếu dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Các dung môi hữu cơ trơ S1 được đặc biệt ưu tiên là các alkylbenzen mà được thế alkyl một, hai hoặc ba lần với mỗi nhóm alkyl chứa 1 đến 3 nguyên tử cacbon, đặc biệt là các alkylbenzen được chọn từ toluen, o-xylene, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và hỗn hợp bất kỳ của chúng và vẫn tốt hơn nữa nếu được chọn từ toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt nhất nếu dung môi hữu cơ trơ S1 là toluen.

Theo một phương án khác, dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các dung môi không phân cực và tốt hơn là từ các dung môi không phân cực có hằng số điện môi nhỏ hơn 15 (tốt hơn là nhỏ hơn 10, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 và đặc biệt là nhỏ hơn 3) ở nhiệt độ 25°C.

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi và xesi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các dung môi không phân cực (tốt hơn là từ các dung môi không phân cực có hằng số điện môi nhỏ hơn 15, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 và đặc biệt là nhỏ hơn 3 ở nhiệt độ 25°C).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat, rubidi và rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các dung môi không phân cực (tốt hơn là từ các dung môi không phân cực có hằng số điện môi nhỏ hơn 15, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 và đặc biệt là nhỏ hơn 3 ở nhiệt độ 25°C).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi halogenua, xesi cacbonat, rubidi và xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ xesi halogenua, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ xesi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các dung môi không phân cực (tốt hơn là từ các dung môi không phân cực có hằng số điện môi nhỏ hơn 15, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 và đặc biệt là nhỏ hơn 3 ở nhiệt độ 25°C).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi và xesi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat và rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi halogenua, rubidi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ rubidi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi halogenua, xesi cacbonat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ xesi halogenua, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là từ xesi halogenua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, rubidi hydroxit, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, xesi clorua hoặc hỗn hợp của chúng) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi clorua, rubidi cacbonat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi clorua, rubidi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là rubidi clorua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi clorua, xesi cacbonat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ xesi clorua, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là xesi clorua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo được halogen hóa, hydrocacbon thơm được halogen hóa và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ hydrocacbon thơm).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, rubidi hydroxit, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi clorua, xesi clorua, rubidi cacbonat, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và tốt hơn nữa là từ rubidi clorua, xesi clorua hoặc hỗn hợp của chúng) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), metylen clorua, clobenzen và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), clobenzen, và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ n-heptan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là toluen).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ rubidi clorua, rubidi cacbonat, rubidi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ rubidi clorua, rubidi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là rubidi clorua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), metylen clorua, clobenzen và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), clobenzen, và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ n-heptan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là toluen).

Theo một phương án khác, chất xúc tác được chọn từ xesi clorua, xesi cacbonat, xesi hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ xesi clorua, xesi cacbonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là xesi clorua) và dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, n-nonan, n-decan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), metylen clorua, clobenzen và hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen), clobenzen, và hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là từ n-heptan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen và hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là toluen).

Theo một phương án khác, dung môi hữu cơ trơ S1 có điểm sôi ở áp suất khí quyển (1 bar (100 kPa)) nằm trong khoảng từ 35 đến 200°C, tốt hơn là từ 90 đến 165°C và tốt hơn nữa là từ 100 đến 150°C.

Tỷ lệ mol của dung môi hữu cơ trơ S1 và (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, đặc biệt là (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), có thể thay đổi rộng và phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng được sử dụng, nhưng nói chung nằm trong khoảng từ 30:1 đến 1:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15:1 đến 1:1, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1 và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:1.

Theo một phương án khác, tỷ lệ mol của toluen và (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, đặc biệt là (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5:1 đến 2:1 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4:1 đến 3:1.

Trong trường hợp mà quy trình theo sáng chế được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một bazơ có khả năng tạo ra dung môi S2 được chọn từ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng dưới các điều kiện phản ứng, thì quy trình theo sáng chế tốt hơn là còn bao gồm bước loại bỏ đồng thời dung môi S2 (tốt hơn là nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước) ra khỏi hỗn hợp phản ứng (dưới đây còn được gọi là “bước nữa”).

Việc loại bỏ tùy ý nước và/hoặc rượu C₁-C₄ alkyl cho phép thậm chí tốt hơn huyền phù chứa các muối được tạo ra trong quá trình phản ứng trong môi trường phản ứng dưới dạng các hạt được nghiền mịn. Do đó, hiện tượng đóng cặn trên bề mặt thiết bị phản ứng được làm giảm hơn nữa. Các ưu điểm khác bao gồm (1) thu hồi và quay vòng tốt hơn dung môi hữu cơ trơ S1 được sử dụng trong sáng chế; (2) làm giảm hơn nữa sự tạo ra thành phần phụ; và (3) cải thiện hơn nữa hiệu suất của (±)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I) mong muốn, chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi S2 (tốt hơn là nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là

nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước) đồng thời và liên tục hoặc đồng thời và ngắt quãng (tốt hơn nữa là đồng thời và liên tục) được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong quá trình phản ứng.

“Được loại bỏ một cách liên tục” hoặc “loại bỏ liên tục” có nghĩa là dung môi S2 được loại bỏ gần như hoặc hoàn toàn liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng khi phản ứng tiến triển. Về vấn đề này, “liên tục” hoặc “một cách liên tục” theo cách bất kỳ không có nghĩa là loại trừ sự ngắt quãng bình thường trong sự liên tục của bước loại bỏ do, ví dụ, sự khởi động quy trình.

Việc loại bỏ dung môi S2 có thể đạt được bằng các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực này, như, ví dụ, các phương pháp hóa học hoặc hóa lý. Về các phương pháp hóa học, việc bổ sung các chất loại bỏ hóa học hoặc chất phản ứng làm khô (ví dụ, natri sulfat, magie sulfat, sàng phân tử, zeolit hoặc canxi oxit) có thể được sử dụng. Các phương pháp hóa lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ác quy trình tách bằng màng (ví dụ, lọc nano) hoặc chưng cất đồng sôi.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi S2 (tốt hơn là nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước) được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách chưng cất đồng sôi. Đặc biệt là, dung môi S2 (tốt hơn là nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước) được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới dạng hỗn hợp đồng sôi được tạo ra bởi dung môi hữu cơ trơ S1 và dung môi S2.

Đặc biệt là, dung môi hữu cơ trơ S1 có khả năng tạo ra hỗn hợp đồng sôi với dung môi S2.

Theo một phương án khác nữa, dung môi hữu cơ trơ S1 có khả năng tạo ra hỗn hợp đồng sôi với dung môi S2 được chọn từ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng (tốt hơn là nước, metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là nước, metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, thậm chí tốt hơn nữa là nước, metanol hoặc hỗn hợp của chúng và đặc biệt là nước).

Theo một phương án, dung môi hữu cơ trơ S1 có khả năng tạo ra hỗn hợp đồng sôi với dung môi S2 mà là nước.

Theo một phương án khác, dung môi hữu cơ trơ S1 có khả năng tạo ra hỗn hợp đồng sôi với dung môi S2 được chọn từ rượu C₁-C₄ alkyl (tốt hơn là metanol, etanol, iso-propanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nữa là metanol, etanol, tert-butanol hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng và đặc biệt là metanol).

Để làm cân bằng sự hao hụt tiềm tàng của dung môi hữu cơ trơ S1 được loại bỏ bằng cách chưng cất đồng sôi trong hỗn hợp phản ứng, dung môi hữu cơ trơ S1 mới, dung môi hữu cơ trơ S1 được quay vòng hoặc hỗn hợp bao gồm dung môi hữu cơ trơ S1 và có nồng độ dung môi S2 thấp hơn so với hỗn hợp đồng sôi có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong quá trình phản ứng.

Do đó, theo một phương án được ưu tiên, dung môi S2 đồng thời (tốt hơn là đồng thời và liên tục) được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng dưới dạng hỗn hợp đồng sôi được tạo ra bởi dung môi hữu cơ trơ S1 và dung môi S2, và dung môi hữu cơ trơ S1 hoặc hỗn hợp bao gồm dung môi hữu cơ trơ S1 và có nồng độ dung môi S2 thấp hơn so với hỗn hợp đồng sôi được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong quá trình phản ứng. Dung môi hữu cơ trơ S1 (là dung môi hữu cơ trơ S1 mới, dung môi hữu cơ trơ S1 được quay vòng hoặc hỗn hợp của chúng) hoặc hỗn hợp bao gồm dung môi hữu cơ trơ S1 và có nồng độ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng thấp hơn so với hỗn hợp đồng sôi có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng một cách liên tục hoặc một cách định kỳ (tốt hơn là một cách liên tục) trong quá trình phản ứng.

Dung môi hữu cơ trơ S1 (là dung môi hữu cơ trơ S1 mới, dung môi hữu cơ trơ S1 được quay vòng hoặc hỗn hợp của chúng) hoặc hỗn hợp bao gồm dung môi hữu cơ trơ S1 và có nồng độ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng thấp hơn so với hỗn hợp đồng sôi có thể tốt hơn là được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng với lượng sao cho thể tích ban đầu của hỗn hợp phản ứng hoặc thể tích mà nhỏ hơn thể tích ban đầu của hỗn hợp phản ứng (ví dụ, $\leq 90\%$ hoặc $\leq 80\%$ hoặc $\leq 70\%$ hoặc $\leq 60\%$ hoặc $\leq 50\%$ hoặc $\leq 40\%$ hoặc $\leq 30\%$ so với thể tích ban đầu của hỗn hợp phản ứng) được duy trì trong quá trình phản ứng. Dung môi hữu cơ trơ S1 (là dung môi hữu cơ trơ S1 mới, dung môi hữu cơ trơ S1 được quay vòng hoặc hỗn hợp của chúng) hoặc hỗn hợp bao gồm dung môi hữu cơ trơ S1 và có nồng độ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng thấp hơn so với hỗn hợp đồng sôi cũng có thể được bổ sung vào với lượng sao cho thể tích mà cao hơn so với thể tích ban đầu của hỗn hợp phản ứng thu được.

Theo một phương án được ưu tiên, bước nữa bao gồm các bước

- (i) chưng cất hỗn hợp đồng sôi được tạo ra bởi dung môi hữu cơ trơ S1 và nước,
- (ii) ngưng tụ và tách một cách liên tục hỗn hợp đồng sôi thành pha dung môi hữu cơ và pha nước,
- (iii) quay vòng pha dung môi hữu cơ vào hỗn hợp phản ứng, và

(iv) loại bỏ pha nước ra khỏi quy trình.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, bước nữa bao gồm các bước

- (i.1) loại bỏ hỗn hợp đồng sôi được tạo ra bởi dung môi hữu cơ trơ S1 và nước dưới dạng phân đoạn hơi nước ra khỏi hỗn hợp phản ứng,
- (ii.1) ngưng tụ phân đoạn hơi nước này để tạo ra sản phẩm ngưng tụ hai pha và cho sản phẩm ngưng tụ hai pha này đi qua thiết bị tách pha để tạo ra pha dung môi hữu cơ và pha nước,
- (iii.1) chuyển pha dung môi hữu cơ trơ (tốt hơn là thông qua chảy tràn) vào hỗn hợp phản ứng, và
- (iv.1) loại bỏ pha nước ra khỏi quy trình.

Quy trình theo sáng chế tùy ý có thể được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một chất xúc tác chuyển pha.

Các chất xúc tác chuyển pha thích hợp để sử dụng trong quy trình theo sáng chế là các chất đã biết trong lĩnh vực này như, ví dụ, các muối amoni bậc bốn. Ví dụ về các chất xúc tác chuyển pha thích hợp là trimetyl(phenyl) amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit và tetra-*n*-C₁-C₁₂-alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tốt hơn là tetra-*n*-C₁-C₈-alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, ví dụ, tetrametylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetraetylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-propylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-butylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-pentylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-hexylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-heptylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, tetra-*n*-octylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, metyl-tri-*n*-butylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, etyl-tri-metylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, *n*-propyl-trimetyl amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit, metyl-trietyl amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit và *n*-butyl-trietylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit. Trong số các chất này, việc sử dụng tetra-*n*-C₁-C₄-alkyl-amoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit là được ưu tiên, đặc biệt là tetra-*n*-butylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit và metyl-tri-*n*-butylamoni clorua, bromua, iodua hoặc hydroxit. Các chất xúc tác chuyển pha, mà thường là chất rắn ở dạng tinh khiết, có thể được sử dụng như vậy hoặc, tốt hơn là, ở dạng hòa tan. Lượng có hiệu quả của chất xúc tác chuyển pha có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5 đương lượng mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 đương lượng mol so với (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng, đặc biệt là (±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (II).

Quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện dưới áp suất khí quyển hoặc dưới áp suất cao hoặc thấp một chút. Thông thường, áp suất khí quyển được dùng. Theo

một phương án khác, quy trình theo sáng chế được thực hiện dưới áp suất thấp, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 bar (1 đến 1000 kPa), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6 bar (10 đến 600 kPa).

Nhiệt độ được sử dụng trong quy trình theo sáng chế có thể thay đổi rộng và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như, ví dụ, dung môi hữu cơ trơ S1 và áp suất được sử dụng. Dưới áp suất khí quyển (1 bar (100 kPa)), nhiệt độ nói chung nằm trong khoảng từ 35 đến 200°C, tốt hơn là từ 70 đến 170°C, tốt hơn nữa là từ 80 đến 150°C và thậm chí tốt hơn nữa là từ 110 đến 135°C.

Thời gian phản ứng có thể thay đổi trong phạm vi rộng và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như, ví dụ, nhiệt độ, áp suất, hoặc các chất phản ứng và các chất hỗ trợ được sử dụng. Thời gian phản ứng điển hình nằm trong khoảng từ 10 đến 50 giờ, tốt hơn là từ 10 đến 30 giờ và tốt hơn nữa là từ 10 đến 20 giờ.

Trong quy trình theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng (tốt hơn là ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)), hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III), bazơ như được xác định trong bản mô tả này, chất xúc tác như được xác định trong bản mô tả này và dung môi hữu cơ trơ S1 như được xác định trong bản mô tả này trước tiên có thể được cung cấp, và hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm nóng đến hồi lưu.

Theo một phương án khác, hỗn hợp thứ nhất bao gồm ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng (tốt hơn là ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)), bazơ như được xác định trong bản mô tả này, chất xúc tác như được xác định trong bản mô tả này và dung môi hữu cơ trơ S1 như được xác định trong bản mô tả này được cung cấp, hỗn hợp thứ nhất được làm nóng đến hồi lưu, và hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) được bổ sung vào hỗn hợp thứ nhất dưới điều kiện khuấy trộn để tạo ra hỗn hợp phản ứng.

Trong trường hợp hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X là nhóm amoni có công thức (IV) (như ví dụ, trimetyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_f) hoặc trietyl(o-tolylmetyl)amoni clorua có công thức (III_g)) được tạo ra in-situ như được mô tả trong bản mô tả này, thì hỗn hợp thứ nhất bao gồm ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng (tốt hơn là ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)), bazơ như được xác định trong bản mô tả

này, chất xúc tác như được xác định trong bản mô tả này, dung môi hữu cơ trơ S1 như được xác định trong bản mô tả này và amin bậc ba có công thức $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ trong đó R_1 , R_2 và R_3 có nghĩa giống như trong công thức (IV) (tốt hơn là trong đó R_1 , R_2 và R_3 độc lập với nhau được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl và C_6 - C_{20} -aryl, tốt hơn nữa là C_1 - C_6 -alkyl, thậm chí tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl và tốt nhất là metyl) được cung cấp, hỗn hợp thứ nhất này được làm nóng đến hồi lưu, và hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat hoặc C_6 - C_{20} -aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) được bổ sung vào hỗn hợp thứ nhất này dưới điều kiện khuấy trộn để tạo ra hỗn hợp phản ứng.

Tỷ lệ mol của amin bậc ba có công thức $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ (đặc biệt là trimetylamin, trietylamin hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là trimetylamin) và hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) trong đó X được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl sulfonat hoặc C_6 - C_{20} -aryl sulfonat (tốt hơn là halogen, tốt hơn nữa là clo, brom hoặc iot và thậm chí tốt hơn nữa là clo) có thể nằm trong khoảng từ 1 : 1 đến 0,1 : 1, tốt hơn là từ 0,5 : 1 đến 0,1 : 1, tốt hơn nữa là từ 0,25 : 1 đến 0,1 : 1, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,15 : 1 đến 0,1 : 1 và còn tốt hơn nữa là từ 0,1 : 1 đến 0,01 : 1.

Trong quy trình theo sáng chế, bazơ (ở dạng rắn, dưới dạng dung dịch nước hoặc dưới dạng kết hợp của chúng) có thể được bổ sung vào theo từng mẻ (theo một hoặc nhiều phần riêng, tốt hơn là theo một phần) hoặc được đưa vào định liều một cách liên tục, với sự ưu tiên đối với việc bổ sung theo từng mẻ.

Hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) có thể được bổ sung vào theo từng mẻ (theo một hoặc nhiều phần riêng) hoặc được đưa vào định liều một cách liên tục, với sự ưu tiên đối với việc bổ sung định liều liên tục.

(±)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I), chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng (tốt hơn là (±)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I)) tốt hơn là được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng cuối bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách chiết, đặc biệt là chiết bằng môi trường nước bazơ hoặc trung tính, chưng cất, và các phương pháp tương tự.

Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng tốt hơn là được chiết bằng nước tiếp theo cô đặc và loại bỏ dung môi hữu cơ trơ S1. Để tinh chế thêm, kỹ thuật bay hơi màng mỏng cũng như tinh cất có thể được áp dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau mà không bị giới hạn vào đó hoặc theo cách đó.

Ví dụ 1: Điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (bazơ: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 1 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, chất xúc tác: xesi clorua)

$(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (38,0 g, 0,222 mol), natri hydroxit rắn (11,8 g, 0,289 mol) và 5% mol xesi clorua (1,90 g, 0,011 mol) được tạo huyền phù trong toluen (71,6 g, 0,777 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ bên trong 116°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (32,0 g, 0,222 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu (nhiệt độ bên trong tăng trong quá trình phản ứng đến 130°C). Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 25°C, nước (70 g) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết. Sau khi tách pha, nước (70 g) được bổ sung vào, một lần nữa. Hỗn hợp này được chiết và các pha được tách ra. Dung dịch sản phẩm được chưng cất bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (163,2 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (gas chromatography - GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là 31,1%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 83,3% của $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại ($(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với 97,1%.

Ví dụ so sánh 1: Điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (bazơ: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 1 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, không theo sáng chế)

$(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (125,9 g, 0,736 mol), natri hydroxit rắn (39,0 g, 0,956 mol) được tạo huyền phù trong toluen (237,3 g, 2,575 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ bên trong 116°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (106,1 g, 0,736 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu (nhiệt độ bên trong tăng trong quá trình phản ứng đến 130°C). Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 25°C, nước (200 g) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được chiết. Sau khi tách pha, nước (201 g) được bổ sung vào, một lần nữa. Hỗn hợp này được chiết và các pha được tách ra. Dung dịch sản

phẩm được chưng cất bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (279,2 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là 47,9%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 66,2% của ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại (($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với 88,3%.

Ví dụ 2: Điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi (bazơ: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,025 đương lượng mol xesi clorua)

($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (241.4g, 1,411 mol), natri hydroxit rắn (74,9 g, 1,835 mol) và xesi clorua (6,00 g, 0,035 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (455,5 g, 4,938 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ lớp vỏ: 130°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (197,4 g, 1,369 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chưng cất đồng sôi (các điều kiện Dean Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70 °C và chiết, 2 lần bằng nước (2x 310,4 g), dung dịch sản phẩm được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (835,3 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là 42,1%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 90,8% của ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại (($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 97,8%.

Ví dụ 3: Điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi (bazơ: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,025 đương lượng mol xesi clorua)

($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (241.4g, 1,411 mol), natri hydroxit rắn (74,9 g, 1,835 mol) và xesi clorua (6,00 g, 0,035 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (455,5 g, 4,938 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ lớp vỏ: 135°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (197,4 g, 1,369 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này.

Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở hồi lưu trong 24 giờ và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chưng cất đồng sôi (các điều kiện Dean Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70°C và chiết, 2 lần bằng nước (2x 310,4 g), dung dịch sản phẩm được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (722,8 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là 48,3%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 90,2% của ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại (($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 98,0%.

Ví dụ 4: Điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi (bazo: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,035 đương lượng mol xesi clorua)

($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (212,8g, 1,244 mol), natri hydroxit rắn (66,0 g, 1,617 mol) và xesi clorua (7,40 g, 0,044 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (401,1 g, 4,353 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ lớp vỏ: 135°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (174,0 g, 1,207 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chưng cất đồng sôi (các điều kiện Dean-Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70°C và chiết, 3 lần bằng nước (1x 239,4 g; 1x 263,5 g, 1x 229,4 g), dung dịch sản phẩm được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (824,9 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan là 38,0%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 91,9% của ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại (($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 98,5%.

Ví dụ 5: Điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi (bazo: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,0125 đương lượng mol xesi cacbonat)

(±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan (241,7g, 1,413 mol), natri hydroxit rắn (75,0 g, 1,838 mol) và xesi cacbonat (5,90 g, 0,018 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (455,5 g, 4,944 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ lớp vỏ 130°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (197,6 g, 1,370 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chung cất đồng sôi (các điều kiện Dean-Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70°C và được chiết 3 lần bằng nước, dung dịch sản phẩm được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (801,7 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan là 44,7%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 92,5% của (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại ((±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 99,5%.

Ví dụ 6: Điều chế (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chung cất đồng sôi (bazo: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,025 đương lượng mol xesi hydroxit-monohydrat)

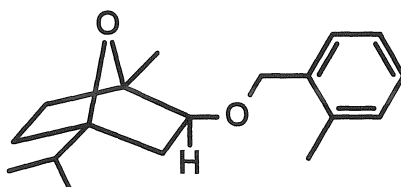
(±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan (241,4g, 1,411 mol), natri hydroxit rắn (75,0 g, 1,838 mol) và xesi hydroxit-monohydrat (6,30 g, 0,036 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (455,5 g, 4,944 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu (nhiệt độ lớp vỏ 130°C). Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (197,4 g, 1,369 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chung cất đồng sôi (các điều kiện Dean Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70°C và được chiết 3 lần bằng nước, dung dịch sản phẩm được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (801,0 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan là 43,6%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 90,2% của (±)-2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại ((±)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 98,2%.

Ví dụ 7: Điều chế $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan bằng cách loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi (bazơ: natri hydroxit rắn, dung môi: toluen, 0,97 đương lượng mol 1-(clometyl)-2-metyl-benzen, 0,025 đương lượng mol rubidi clorua)

$(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan (241,7g, 1,413 mol), natri hydroxit rắn (75,2 g, 1,842 mol) và rubidi clorua (4,30 g, 0,035 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (455,3 g, 4,941 mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến hồi lưu. Ở nhiệt độ này, 1-(clometyl)-2-metyl-benzen (197,4 g, 1,369 mol) được chia liều lượng trong vòng 7 giờ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong 24 giờ ở hồi lưu và nước được loại bỏ một cách liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng này thông qua chưng cất đồng sôi (các điều kiện Dean Stark) trong suốt thời gian này. Sau khi để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 70°C và được chiết 3 lần bằng nước. Dung dịch sản phẩm sau đó được làm khô đồng sôi bằng cách sử dụng các điều kiện Dean-Stark. Dung dịch sản phẩm (811,6 g) được phân tích thông qua sắc ký khí (GC) định lượng (GC với chuẩn nội) và thu được nồng độ $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan là 43,0%. Kết quả này tương ứng với hiệu suất là 90,1% của $(\pm)$ -2-exo-(2-metylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan. Hiệu suất tính theo nguyên liệu ban đầu được thu lại ($(\pm)$ -2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan) tương ứng với > 98,5%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

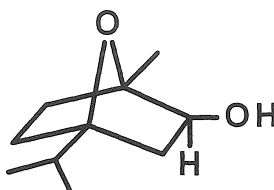
1. Quy trình điều chế ($\pm$)-2-exo-(2-methylbenzyloxy)-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (I)



(I)

chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng

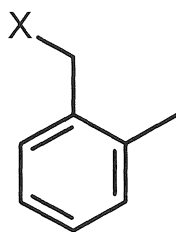
bao gồm bước cho ($\pm$)-2-exo-hydroxy-1-metyl-4-isopropyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan có công thức (II)



(II)

chất bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng của nó hoặc hỗn hợp không triệt quang bất kỳ của chúng

phản ứng với hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III)



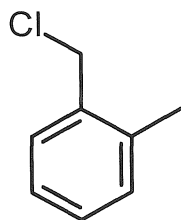
(III)

trong đó X là nhóm rời chuyển, với sự có mặt của ít nhất một bazơ, ít nhất một chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi, các muối xesi và hỗn hợp bất kỳ của chúng và ít nhất một dung môi hữu cơ trơ S1.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó X được chọn từ halogen và nhóm rời chuyển được liên kết với oxy.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó X là halogen.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các hydro cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các C₁-C₄ alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ và hỗn hợp bất kỳ của chúng, mỗi kim loại kiềm độc lập được chọn từ lithi, natri và kali và mỗi kim loại kiềm thổ độc lập được chọn từ canxi, magie và bari.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó bazơ được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và hỗn hợp bất kỳ của chúng.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất xúc tác được chọn từ các muối rubidi và xesi của các axit vô cơ, các muối rubidi và xesi của các axit hữu cơ và hỗn hợp bất kỳ của chúng.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất xúc tác được chọn từ rubidi và xesi halogenua, rubidi và xesi cacbonat, rubidi và xesi sulfat, rubidi và xesi nitrat, rubidi và xesi phosphat, rubidi và xesi oxit, rubidi và xesi hydroxit, rubidi và xesi carboxylat, rubidi và xesi C₁-C₄ alcoholat, rubidi và xesi sulfonat và hỗn hợp bất kỳ của chúng.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất xúc tác được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng rắn.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các dung môi không phân cực.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ các hydrocacbon béo, các hydrocacbon thơm và hỗn hợp bất kỳ của chúng.
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dung môi hữu cơ trơ S1 được chọn từ n-heptan, n-octan, toluen, o-xylen, m-xylen, p-xylen, etylbenzen, 1,3,5-trimetylbenzen (mesitylen) và hỗn hợp bất kỳ của chúng.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó bazơ có khả năng tạo ra dung môi S2 được chọn từ nước, rượu C₁-C₄ alkyl hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng dưới các điều kiện phản ứng.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước loại bỏ đồng thời dung môi S2 ra khỏi hỗn hợp phản ứng.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó hợp chất 2-methylbenzyl có công thức (III) là 2-methylbenzyl clorua có công thức (IIIa)



(IIIa)