



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 234 423 A5

4(51) C 07 D 317/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 274 953 3

(31) 7204/84

7206/84

7207/84

(22) 08.04.85

(32) 06.04.84

06.08.84

06.08.84

(44) 02.04.86

(33) IT

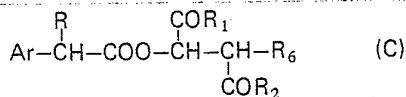
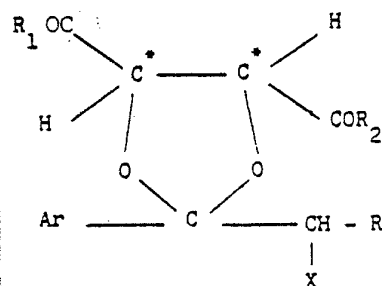
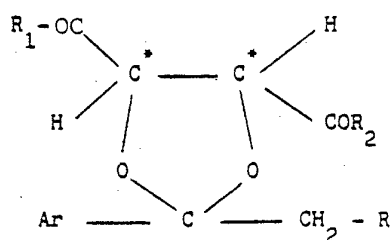
(71) siehe (73)

(72) Giordano, Claudio; Castaldi, Graziano; Uggeri, Fulvio; Cavicchioli, Silvia, IT

(73) ZAMBON S. p. A., Vicenza, IT

(54) Enantioselektives Verfahren zur Herstellung optischer aktiver α -Arylalkansäure

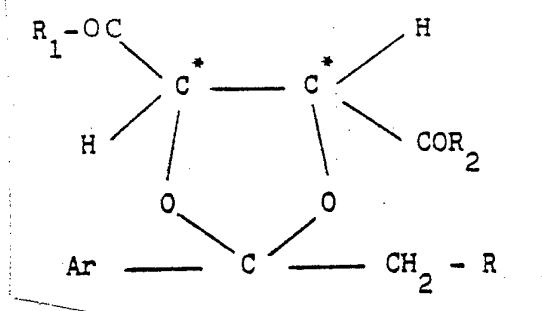
(57) Gegenstand der Erfindung ist ein enantioselektives Verfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Arylalkansäuren. Dazu halogeniert man ein Ketal der allgemeinen Formel, worin Ar eine gewünschtenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet, R eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet, R_1 und R_2 für Hydroxy, O^-M^+ , OR_3 oder NR_4R_5 stehen, und die mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome beide gleichzeitig (R) oder (S)-Configuration besitzen, an dem aliphatischen Kohlenstoffatom, das zur Ketalgruppe α -ständig ist. Diese Reaktion verläuft diastereoselektiv, so daß man eine Mischung von α -Halogenketalen erhält, bei der eines der beiden Epimere (im allgemeinen sehr stark) überwiegt. Die erhaltenen Halogenketale der allgemeinen Formel (A), worin X für Cl, Br oder I steht, lagert man in einer Stufe oder in zwei aufeinanderfolgenden Stufen über einen Ester der allgemeinen Formel (C)

zu einer α -Arylalkansäure um.

(A)

Erfindungsanspruch:

1. Enantioselektives Verfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Arylalkansäuren, **gekennzeichnet dadurch**, daß man ein Ketal der allgemeinen Formel



worin

Ar eine gewünschtenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet

R eine lineare oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, für eine Hydroxy, O⁻ M⁺, OR₃ oder NR₄R₅-Gruppe stehen, wobei

R₃ eine C₁-C₂₄-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe bedeutet,

M⁺ ein Alkalimetallkation darstellt,

R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₅-C₈-

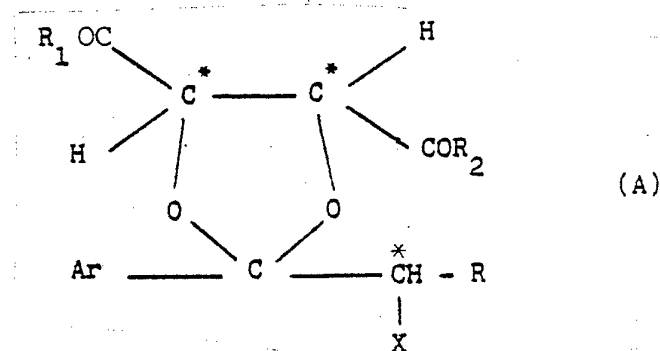
Cycloalkylgruppe, oder eine -(CH₂)_n-CH₂OH-Gruppe mit n = 1, 2 oder 3 bedeuten, oder

R₄ und R₅ zusammen eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 4 oder 5 oder eine -CH₂-CH₂-R₇-CH₂-CH₂-Gruppe bedeuten, wobei

R₇ ein Sauerstoffatom, eine NH-Gruppe oder eine N-(C₁-C₄)-Alkylgruppe bedeutet, und

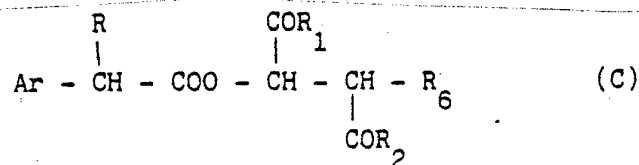
die mit einem Sternchen versehenen C-Atome beide (R) oder (S)-Konfiguration besitzen,

in der α -Stellung zur Ketalgruppe mit einem achiralen Halogenierungsmittel zu einer epimeren Mischung von α -Halogenketalen der allgemeinen Formel (A)



halogeniert, worin

Ar, R, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und X für ein Chlor-, Brom- oder Jodatome steht, wobei die Mischung im wesentlichen oder vorwiegend aus einem der beiden in enantiomerer Hinsicht reinen Epimeren besteht, und die Mischung entweder in einer Stufe oder in zwei Stufen unter Abtrennung einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (C)



worin

Ar, R, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

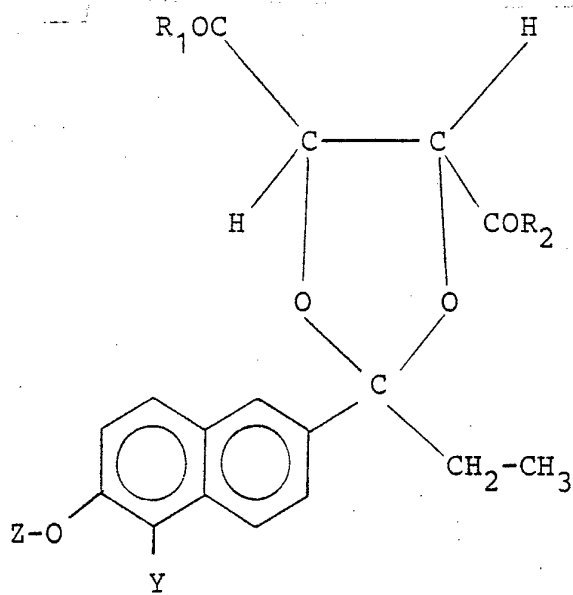
R₆ für OH, Cl, Br, I oder Acyl steht,

die man anschließend hydrolysiert,

zu einer enantiomeren Mischung von α -Arylalkansäuren umlagert, deren Enantiomeren-Verhältnis im wesentlichen demjenigen der eingesetzten α -Halogenketale entspricht.

2. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Halogenierung in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur von -40°C bis 30°C mit einem Halogenierungsmittel durchführt, das ausgewählt ist unter Brom, quaternären Ammoniumperhalogeniden, Sulphurylchlorid, Kupfer(II)-Chlorid oder -Bromid, N-Chlorsuccinimid, Pyridin- oder Pyrrolidinperbromid, Hexachlor-2,4-cyclohexadienon, Jod und Jodchlorid.
3. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Brom als Halogenierungsmittel einsetzt.
4. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umlagerung der epimeren Mischung der α -Halogenketale in einem Wasser enthaltenden Medium bei sauren Bedingungen und einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C in einer Stufe durchführt, wobei man die entsprechenden α -Arylalkansäuren mit einem Enantiomeren-Verhältnis erhält, das größer ist als das Epimerenverhältnis der eingesetzten α -Halogenketale.
5. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umlagerung bei einem pH zwischen 4 und 6 durchführt.

6. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umlagerung der Diastereomerenmischung der α -Halogenketale durch Behandeln der Mischung in einem organischen Medium, das keine Alkohole und Glykole aufweist, in zwei Stufen durchführt.
7. Enantioselektives Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man ein Ketal der allgemeinen Formel



worin

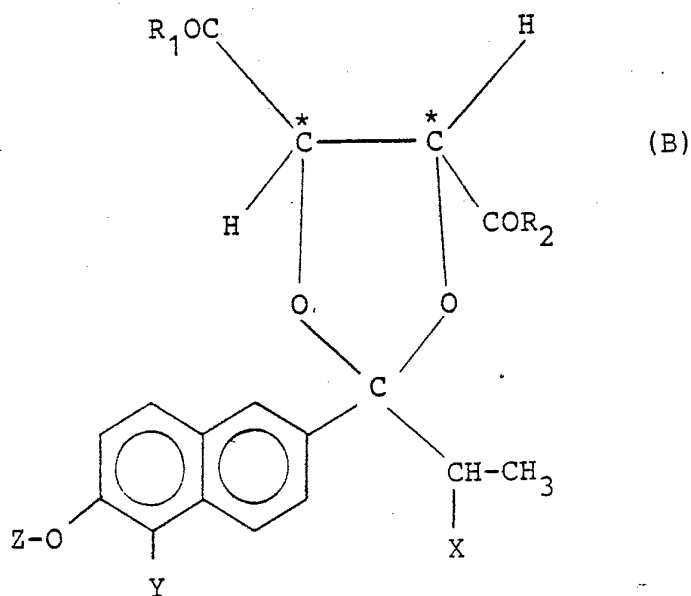
R_1 und R_2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

Y ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom bedeutet

und

Z ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Alkalimetall bedeutet,

in der α -Stellung zur Ketalgruppe mit einem achiralen Halogenierungsmittel zu einer Epimerenmischung der α -Halogenketale der allgemeinen Formel (B)



halogeniert, worin

R_1 , R_2 , Y und Z die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

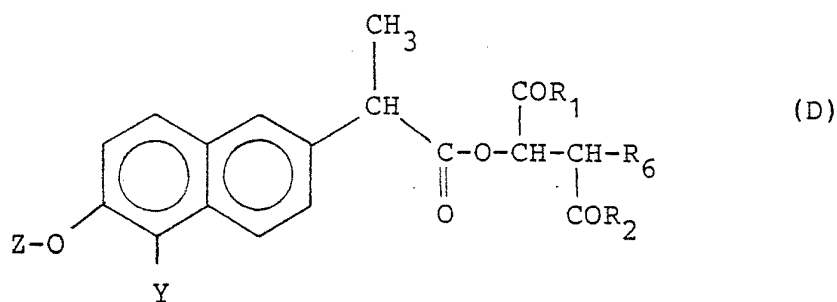
X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet und

die mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome beide R-Konfiguration besitzen,

wobei die Mischung im wesentlichen oder hauptsächlich aus dem Epimer besteht, bei dem das Kohlenstoffatom, an das die

Gruppe X gebunden ist, S-Konfiguration besitzt, und

diese Mischung in einer Stufe oder in zwei Stufen unter Abtrennung einer Verbindung der allgemeinen Formel (D)



worin

R_1 , R_2 , R_6 , Y und Z wie oben angegeben definiert sind, und anschließender Hydrolyse, und gegebenenfalls mittels Hydrogenolyse, falls Y ein Halogenatom bedeutet, zu einer entsprechenden α -Arylalkansäure umlagert, deren Enantiomerenverhältnis im wesentlichen gleich oder höher ist als das Epimerenverhältnis des eingesetzten Ketals.

8. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Halogenierung in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen -40°C und 30°C mit Brom durchführt.
9. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umlagerung in einem Wasser enthaltenden Medium bei sauren Bedingungen und einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C in einer Stufe durchführt.
10. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umlagerung in zwei Stufen in einem organischen Medium, das keine Alkohole und Glykole aufweist, unter Abtrennung einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (D) und deren Hydrolyse durchführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Arylalkansäuren. Dieses Verfahren verläuft über neue Zwischenverbindungen.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein enantioselektives Gesamtverfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Arylalkansäuren, das aus zwei Hauptstufen besteht: einer stereoselektiven Halogenierung neuer chiraler (optisch aktiver) Ketale und einer stereoselektiven Umlagerung der so erhaltenen Produkte.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

α -Arylalkansäuren stellen eine sehr große Verbindungsklasse dar, von denen viele in den letzten Jahren als antiinflammatorische und analgetische Wirkstoffe Bedeutung gewonnen haben.

Dazu zählen 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure, auch als Ibuprofen bekannt, 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure, auch als Fenoprofen bekannt, 2-(2-Fluor-4-diphenyl)-propionsäure, auch als Flurbiprofen bekannt, 2-[4-(2-Thienylcarbonyl)-phenyl]-propionsäure, auch als Suprofen bekannt und 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, dessen S-Isomer als Naproxen bekannt ist.

Es ist weiterhin bekannt, daß eine weitere Gruppe von α -Arylalkansäuren als Zwischenverbindungen bei der Herstellung pyrethroider Insektizide eingesetzt werden. Dazu zählen 2-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-buttersäure und 2-(4-Difluormethoxyphenyl)-3-methylbuttersäure.

Viele α -Arylalkansäuren liegen als Mischung optisch aktiver Isomere vor.

Sehr häufig besitzt ein Enantiomer eine wesentlich höhere biologische Aktivität. Daher ist dieses Anantiomer aus industrieller Sicht wesentlich wichtiger als das andere.

Ein besonders wichtiges Beispiel ist 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, deren S-Isomer (Naproxen) pharmakologische Eigenschaften besitzt, die wesentlich stärker sind als diejenigen des R-Isomers und der racemischen Mischung. In der Praxis wird daher lediglich das S-Isomer als Pharmazeutikum eingesetzt.

Von den vielen Verfahren zur Herstellung von α -Arylalkansäuren, die in letzter Zeit in der Literatur veröffentlicht worden sind, ist das interessanteste dasjenige, bei dem eine Umlagerung von Arylalkylketalen stattfindet, die an dem zum Ketal α -ständigen Stellung funktionalisiert sind. Dazu zählen die Verfahren, die in den europäischen Patentanmeldungen 34871 (Blaschim), 35305 (Blaschim), 48136 (Sagami), 64394 (Syntex), 89711 (Blaschim) und 101124 (Zambon), in den italienischen Patentanmeldungen 21841 A/82 (Blaschim und CNR), 22760 A/82 (Zambon) und 19438 A/84 (Zambon) sowie in J.Chem.Soc., Perkin I, 11, 2575 (1982) beschrieben sind. Alle diese Verfahren führen zu racemischen Mischungen der beiden optischen Isomere.

Optisch aktive α -Arylalkansäuren kann man herstellen, indem man das Enantiomer aus der gemäß den zuvor genannten Verfahren erhaltenen racemischen Mischung (z. B. durch Verwendung optisch aktiver Basen) abtrennt oder indem man optisch aktive Ketale, die zuvor hergestellt und isoliert wurden, beispielsweise wie in den europäischen Patentanmeldungen 67698 (Sagami) und 81993 (Syntex) beschrieben, den oben genannten Umlagerungen unterwirft.

Jedoch ist die Herstellung der optisch aktiven Ketale gemäß diesen europäischen Patentanmeldungen ziemlich umständlich und kostenintensiv. Außerdem ist es erforderlich, Zwischenverbindungen nach komplizierten Verfahren herzustellen, welche niedrigere Ausbeuten liefern und für industrielle Anwendungszwecke nicht geeignet sind.

Die Auftrennung von α -Arylalkansäuren aus der racemischen Mischung auf übliche Weise, d. h. durch Verwendung optisch aktiver Basen, hat die allen diesen bekannten Verfahren innenwohnende Nachteile: die Material- und Arbeitskosten sind hoch, es muß ein großer Aufwand getrieben werden, um eine Auftrennung zu erzielen und das ungewünschte optische Isomer zu racemisieren.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäß bereitgestellte Verfahren ist es möglich, die Auftrennstufen einzusparen. Dies führt zu einer beträchtlichen Einsparung an Arbeits- und Materialkosten. Ferner ist der zu betreibende apparative Aufwand geringer. Diese Einsparungen können insbesondere dann signifikant sein, wenn man Verbindungen herstellt, die als im wesentlichen reine, optisch aktive Isomere für pharmazeutische Zwecke zugelassen und geeignet sind. Dazu zählt beispielsweise S(+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (Naproxen) oder ein Precursor davon, der ohne Schwierigkeiten in die genannte Säure umgewandelt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein stereoselektives Verfahren bereitzustellen, das das gewünschte Isomer direkt liefert. Aufgrund eines derartigen Verfahrens ist es nicht mehr erforderlich, die d- und l-Isomere anschließend unter Verwendung optisch aktiver Basen, wie Cinchonidin, Brucin, α -Phenylethylamin, N-Methylglucamin u. dgl., aufzutrennen.

Aus Gründen der Klarheit sind nachstehend einige der in den vorliegenden Unterlagen verwendeten Ausdrücke näher erläutert:

„Chiral“ bezeichnet eine chemische Struktur mit mindestens einem Asymmetriezentrum. Die Konfiguration eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms wird nach dem Verfahren von Cahn-Ingold mit „R“ oder „S“ bezeichnet.

Mit „Enantiomer“ oder „enantiomorph“ ist ein Molekül bezeichnet, das mit seinem entsprechenden Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann. Für ein Molekül mit optischer Aktivität (d. h. es handelt sich um ein Enantiomer) ist es notwendig und ausreichend, daß ein derartiges Molekül nicht mit seinem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden kann. Dieses Phänomen wird in der organischen Chemie gewöhnlich dann beobachtet, wenn vier unterschiedliche Atome oder chemische Gruppen an ein Kohlenstoffatom gebunden sind. Die Ausdrücke „Enantiomer“ und „optisches Isomer“ sind in den vorliegenden Unterlagen oft austauschbar.

Der Ausdruck „enantiomerer Überschuß“ oder „e. e.“ bezieht sich auf eine Definition; d. h. der Prozentsatz des vorliegenden Enantiomers minus dem des anderen Enantiomers. Somit würde eine Mischung aus 95% (+)-Isomer und 5% (–)-Isomer einen e. e. von 90% besitzen.

Die Ausdrücke „optische Ausbeute“ oder „optische Reinheit“ können als enantiomerer Überschuß definiert werden. Genau genommen betreffen sie jedoch die durch die Mischung hervorgerufene Drehung, welche ggf. die wahren Anteile der enantiomere widerspiegeln können.

Im Rahmen der vorliegenden Unterlagen sind diese beiden Ausdrücke in austauschbarer Weise verwendet.

„Optisch aktiv“ bezeichnet ein System oder eine Verbindung, welche(s) die Ebene des polarisierten Lichts dreht.

„Epimere“ sind zwei Diastereomere, die nur an einem chiralen Zentrum eine unterschiedliche Konfiguration besitzen.

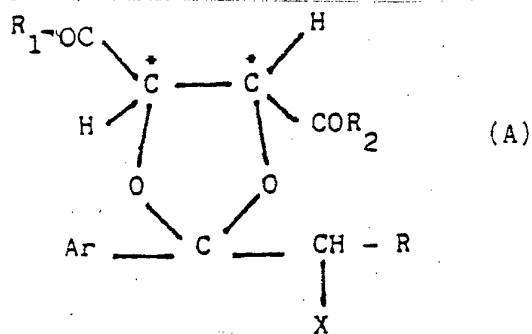
„Diastereomere“ sind Stereoisomere, die keine Spiegelbilder voneinander darstellen. Sie haben dieselbe Konfiguration hinsichtlich mindestens eines asymmetrischen Zentrums und besitzen gleichzeitig hinsichtlich mindestens eines Asymmetriezentrums eine unterschiedliche Konfiguration. Der Ausdruck „diastereotrop“ betrifft den Fall, bei dem sich zwei Atome oder Gruppen in einem Molekül, z. B. CX₂WY, in einer solchen Stellung befinden, daß Diastereomere erhalten werden, wenn irgendeines dieser Atome oder irgendeine dieser Gruppen durch eine Gruppe Z ersetzt wird.

Der Ausdruck „stereoselektive Synthese“ bezeichnet jede Reaktion, die ausschließlich oder vorwiegend zu einem von vielen möglichen Stereoisomeren führt.

Der Ausdruck „enantioselektive Synthese“ bezeichnet jede Reaktion, bei der sich eines der beiden Enantiomere ausschließlich oder vorwiegend bildet.

Der Ausdruck „Racemisierung“ bezeichnet die Umwandlung von Molekülen eines Enantiomers in eine racemische Mischung von beiden.

Erfindungsgemäß erhältlich sind neue Ketale von Alkylarylketonen der allgemeinen Formel I



worin

Ar einen gewünschtenfalls substituierten Arylrest bedeutet,

R eine lineare oder verzweigte C₁–C₄-Alkylgruppe bedeutet,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, eine Hydroxygruppe, eine O[–]M⁺-, OR₃- oder NR₄R₅-Gruppe bedeuten, worin R₃ für eine C₁–C₂₄-Alkyl-, C₃–C₆-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe steht, M für ein Alkalimetallkation steht, R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₄-Alkylgruppe, eine C₅–C₆-Cycloalkylgruppe oder eine –(CH₂)_n–CH₂OH-Gruppe, worin n für 1, 2 oder 3 steht, bedeuten oder R₄ und R₅ zusammen eine –(CH₂)_m-Gruppe mit m = 4 oder 5, oder eine –CH₂–CH₂–R₇–CH₂–CH₂-Gruppe bedeuten, worin R₇ ein Sauerstoffatom, eine NH-Gruppe oder eine N–C₁–C₄-Alkylgruppe bedeutet, und X ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet. Die mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome besitzen beide gleichzeitig R- oder S-Konfiguration. Somit sind die Ketale der allgemeinen Formel A optisch aktiv.

Die Ketale der allgemeinen Formel A besitzen unerwartete Eigenschaften, so daß sie zur Durchführung des neuen, erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzt werden können.

So wurde gefunden, daß bei der Umsetzung von Ketalen der allgemeinen Formel A, worin X für ein Wasserstoffatom steht, mit

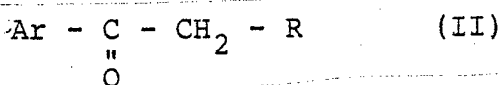
achiralen Halogenierungsmitteln eine chemoselektive Halogenierung an demjenigen diastereotropen Kohlenstoffatom stattfindet, das sich in α -Stellung zu der Ketalgruppe befindet. Diese Halogenierung verläuft in hoher Ausbeute. Von den so erhaltenen α -Halogenketalen (Formel A, $X = \text{Cl, Br, J}$) bildet sich somit lediglich eines der Epimere oder liegt in wesentlich größeren Anteilen vor als das andere Epimere. Dabei ist herauszustellen, daß die absolute Konfiguration (R,R oder S,S) der chiralen Zentren, die bereits in den eingesetzten Ketalen A ($X = \text{H}$) vorhanden war, unverändert bleibt. Soweit bekannt, ist eine stereoselektive Halogenierung in der α -Stellung eines Ketals bisher nicht beschrieben worden. Es wurde zudem gefunden, daß die Ketale der allgemeinen Formel A, worin $X = \text{Cl, Br}$ oder J ist, in hohen Ausbeuten zu α -Arylalkansäuren umgesetzt werden können, bei denen das Enantiomerenverhältnis des Epimerenverhältnis der eingesetzten Ketale widerspiegelt oder bei denen, in Abhängigkeit von den Bedingungen der Umlagerung, das Enantiomerenverhältnis der Säuren größer ist als das Epimerenverhältnis bei den eingesetzten Ketalen. Soweit bekannt, ist es das erste Mal, daß eine Umlagerung von Ketalen beschrieben wird, die zu chemisch reinen α -Arylalkansäuren führt, deren Enantiomerenüberschuß größer ist als der Epimerenüberschuß der eingesetzten Ketale. Gegenstand der Erfindung ist somit ein enantioselectives Verfahren zur Herstellung von α -Arylalkansäuren durch diastereoselektive Halogenierung (in der α -Stellung zur Ketalgruppe) optisch aktiver Ketale der allgemeinen Formel A, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, und die enantioselective Umlagerung der so erhaltenen Halo-Ketale zu den entsprechenden α -Arylalkansäuren. Ein enantioselectives Verfahren zur Herstellung optisch aktiver α -Arylalkansäuren ist neu. Erfindungsgemäß erhältlich sind Arylalkansäuren der allgemeinen Formel I



worin R eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet, Ar die zuvor angegebenen Bedeutungen und vorzugsweise eine monocyclische, polycyclische oder orthokondensierte polycyclische aromatische oder heteroaromatische Gruppe mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen System, wie Phenyl, Diphenyl, Naphthyl, Thienyl oder Pyrrolyl, bedeutet. Die aromatischen Gruppen können durch einen oder mehrere der folgenden Substituenten substituiert sein: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Benzyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, Phenoxy, Thienylcarbonyl und Benzoyl.

Zu diesen substituierten Arylgruppen zählen insbesondere 4-Isobutylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 2-Fluor-4-diphenyl, 4'-Fluor-4-diphenyl, 4-(2-Thienylcarbonyl)-phenyl, 6-Methoxy-2-naphthyl, 5-Chlor-6-methoxy-2-naphthyl und 5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl, 4-Chlorphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 6-Hydroxy-2-naphthyl und 5-Brom-6-hydroxy-2-naphthyl.

Die Ketale der allgemeinen Formel A, welche die Ausgangsverbindungen für das neue erfindungsgemäße Verfahren darstellen, erhält man durch Ketalisieren eines Ketons der allgemeinen Formel II



worin Ar und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Hilfe von L(+)-Weinsäure (2R,3R-Dihydroxybutandisäure) oder D(-)-Weinsäure (2S,3S-Dihydroxybutandisäure) oder der Derivate davon.

Die Ketone der allgemeinen Formel II sind bekannte Verbindungen oder können leicht nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Friedel-Crafts-Acylierung. Die Ketalisierungsreaktion kann man gemäß üblichen Verfahren durchführen, beispielsweise in Gegenwart eines Säurekatalysators und eines Orthoesters. In alternativer Weise kann man das während der Umsetzung gebildete Wasser azeotrop abdestillieren, beispielsweise mit Benzol, Toluol, Xylol, Heptan oder anderen geeigneten Lösungsmitteln. Die absolute Konfiguration und die optische Reinheit der Ketale der allgemeinen Formel A, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, ist die gleiche wie diejenige des eingesetzten Diols (Weinsäure oder Derivat davon). Geht man somit von L(+)-Weinsäure aus, dann besitzt das erhaltene Ketal der allgemeinen Formel A an beiden mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatomen in der oben gezeigten Formel A die R-Konfiguration.

Diese Reaktion ist insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel A geeignet, bei denen R_1 und R_2 eine OR_3 -Gruppe bedeuten. Dazu setzt man die Ketone der allgemeinen Formel II mit einem Weinsäureester um.

Die Ketale der allgemeinen Formel A, bei denen R_1 und R_2 keinen OR_3 -Rest bedeuten, stellt man vorzugsweise aus letzteren Verbindungen mittels geeigneter Umwandlung der OR_3 -Gruppe her.

Geht man beispielsweise von den Estern der allgemeinen Formel A aus, worin R_1 und R_2 OR_3 -Gruppen bedeuten, dann kann man die entsprechenden Monosalze (beispielsweise $\text{R}_1 = \text{O}^- \text{M}^+$ und $\text{R}_2 = \text{OR}_3$) durch teilweise Verseifung mit einem Äquivalent einer Base (beispielsweise Alkalihydroxid) herstellen. Aus diesen Verbindungen kann man die entsprechenden Monosäuren (beispielsweise $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{OR}_3$) durch Ansäuern herstellen.

Die Hydrolyse dieser Ester mit zwei Äquivalenten einer Alkalibase führt zu der Bildung der entsprechenden Salze ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{O}^- \text{M}^+$), die nach Ansäuern die freien Dicarbonsäuren ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OH}$) ergeben, welche als Ausgangsverbindungen zur Herstellung unterschiedlicher Derivate, wie andere Mono- oder Diester (R_1 und/oder $\text{R}_2 = \text{OR}_3$) oder Mono- oder Diamide (R_1 und/oder $\text{R}_2 = \text{NR}_4\text{R}_5$), dienen.

Die Amide kann man auch direkt aus den Estern der allgemeinen Formel A erhalten, welche man mit einem geeigneten Amin der Formel $\text{R}_4\text{R}_5\text{-N-H}$ behandelt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel A, mit $X = \text{H}$, können — wie bereits oben ausgeführt — als Ausgangsverbindungen zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel A eingesetzt werden, worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel A halogeniert man mit bekannten Halogenierungsmitteln, beispielsweise Brom, quaternären Ammoniumperhalogeniden, Sulfurylchlorid, Kupfer(II)-chlorid oder -bromid, N-Brom- oder N-Chlorsuccinimid, N-Chlorphthalimid, Pyridin- oder Pyrrolidonperbromid oder Pyridinperchlorid oder analoge Jodide, Hexachlor-2,4-cyclohexadienon, Jod und Jodchlorid, oder analoge Systeme, halogenieren.

Es wurde gefunden, daß die Halogenierung von Ketalen, deren Kohlenstoffatome, die in oben gezeigter Formel A ein Sternchen aufweisen, beide R-Konfiguration besitzen, d. h. Ketale, die mit L(+)-Weinsäure oder einem Derivat davon (d. h. natürlich vorkommender Weinsäure) hergestellt wurden, zur Bildung einer Mischung epimerer α -Halo-Ketale führt, in der dasjenige Epimer, bei dem das an das Halogen gebundene Kohlenstoffatom S-Konfiguration besitzt, stark überwiegt. Da die Konfiguration der in oben gezeigter Formel A mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome unverändert bleibt, ist das hauptsächlichste Epimer der α -Halo-Ketale, die sich von der natürlich vorkommenden Weinsäure oder einem Derivat davon, ableiten, im folgenden als RRS-Epimer bezeichnet. Das „Nebenepimer“ ist als RRR-Epimer bezeichnet. Es wurde ferner folgendes gefunden: Geht man von Ketalen aus, die sich von D(-)-Weinsäure ableiten, dann besitzt das beim Hauptepimer an das Halogenatom gebundene Kohlenstoffatom R-Konfiguration.

Obige Ergebnisse lassen klar erkennen, daß die beschriebene Halogenierungsreaktion eine neue stereoselektive Reaktion darstellt.

Das Verhältnis der RRS/RRR-Epimere ist im allgemeinen größer als 75:25 und in den meisten Fällen größer als 94:6. Je nach Substrat und Reaktionsbedingungen ist es auch möglich, als chemisch reines α -Halogenketal ausschließlich das RRS-Epimer zu erhalten, wobei das andere Epimer RRR nur in solchen Mengen, wenn überhaupt, vorhanden ist, daß es weniger als 1% ausmacht. Im allgemeinen sind die Ausbeuten an α -Halogenketalen höher als 90%.

Die Stereoselektivität der Halogenierungsreaktion wird durch die Polarität des Lösungsmittels nur geringfügig beeinflusst. Es können eine Vielzahl von Lösungsmitteln eingesetzt werden. Dazu zählen Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Benzol, Toluol, Acetonitril, Cyclohexan, Ethylacetat, Schwefelkohlenstoff, Essigsäure usw. Die besten Ergebnisse erzielt man mit Lösungsmitteln geringer Polarität. Die Umsetzung kann man bei Raumtemperatur mit befriedigenden Ergebnissen durchführen. Die Stereoselektivität nimmt mit fallender Reaktionstemperatur zu. Die Umsetzung findet noch bei Temperaturen bis -70°C statt.

Vorzugsweise gibt man Spuren einer anorganischen Säure zu, um die Halogenierungsreaktion zu initiieren, die gewöhnlich nach einigen Minuten beendet ist. Bedingt durch die Ausbeuten und die Stereoselektivität stellt die Bromierung die bevorzugte Halogenierung dar. Diese Reaktion führt man vorzugsweise mit Brom als Halogenierungsmittel bei einer Temperatur von -40°C bis $+20^{\circ}\text{C}$ in Lösungsmitteln durch, wie Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan und Schwefelkohlenstoff. Die besonderen Charakteristika der Ketale der allgemeinen Formel A und insbesondere die hohe Stereoselektivität hinsichtlich der Halogenierung waren in Anbetracht des derzeitigen Wissens über stereokontrollierte Reaktionen völlig unvorhersehbar. Es ist unabhängig von dem oben Gesagten weiterhin von Bedeutung, daß die Ketale der allgemeinen Formel A, worin X ein Halogenatom bedeutet, in Form von Diastereomeren existieren, die nach bekannten Methoden leicht getrennt werden können, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisierung.

Falls erforderlich, ist es daher auch möglich das gewünschte Isomer des Ketals der allgemeinen Formel A abzutrennen und dies einer Umlagerung zu unterwerfen, um die α -Arylalkansäure in im wesentlichen reiner optisch aktiver Form zu erhalten.

Es ist ferner von Bedeutung, daß Weinsäuren und -ester, insbesondere L(+)-Weinsäure und die entsprechenden Methyl- und Ethylester, im Handel zu einem Preis erhältlich sind, der mit dem der Glykole vergleichbar ist, die als Katalysierungsmittel in den bekannten Verfahren eingesetzt werden. Außerdem können Weinsäurederivate (Ester, Amide, Salze) auf kostengünstige Weise hergestellt werden.

Bedingt dadurch, daß die Ketale der allgemeinen Formel A bezüglich der Substituenten R_1 und R_2 unterschiedliche Gruppen aufweisen können, ist es möglich, die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften der genannten Ketale über einen großen Bereich zu variieren, und zwar von Verbindungen, die polare Gruppen enthalten (Alkalisalze, Amide) bis zu lipophilen Verbindungen (Ester langkettiger Alkohole).

Dies ermöglicht es, das Ketal der allgemeinen Formel A auszusuchen, das für die in den verschiedenen Verfahren zur Herstellung von α -Arylalkansäuren oder deren Derivaten mittels Umlagerung zur Anwendung gebrachten experimentellen Bedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Katalysatoren) am besten geeignet ist.

Hinsichtlich der Umlagerung der Ketale der allgemeinen Formel A, worin $X = \text{Cl, Br, J}$ ist, wurde gefunden, daß die Ketale mit RRS-Konfiguration (worin S die Konfiguration desjenigen Kohlenstoffatoms ist, das an das Halogenatom gebunden ist) zum S-Enantiomeren der entsprechenden α -Arylalkansäure führen.

Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da

- das S-Enantiomer der α -Arylalkansäure im allgemeinen das biologisch aktivere Isomer darstellt und die derzeit auf dem Markt in optisch aktiver Form vorhandenen α -Arylalkansäuren alle S-Konfiguration besitzen und
- die Ketale der allgemeinen Formel A mit RRS-Konfiguration selektiv durch Halogenierung der Ketale der allgemeinen Formel A ($X = \text{H}$) erhalten werden, welche wiederum aus dem geeigneten Keton und der natürlich vorkommenden L(+)-Weinsäure oder einem Derivat davon, die in der Tat ein preisgünstiges Material darstellt, hergestellt werden können.

Zur bequemen Transformierung der optisch aktiven Ketale der allgemeinen Formel A ($X = \text{Cl, Br, J}$) ist es erforderlich, ein Umlagerungsverfahren einzusetzen, das zu optisch aktiven α -Arylalkansäuren führt, wobei das Enantiomerenverhältnis dem Verhältnis der Epimere in den eingesetzten Ketalen stark ähnelt. Dies impliziert, daß die Reaktion stereospezifisch verlaufen muß und dabei die Reaktionsbedingungen derart sind, daß keine Racemisierung der Endprodukte stattfindet. Es wurde nun gefunden, daß die bekannten Verfahren zu α -Arylalkansäuren führen, bei denen das Enantiomerenverhältnis gleich oder geringer ist als das Epimerenverhältnis der eingesetzten Ketale. Es wird daher ferner ein neues enantioselektives Umlagerungsverfahren bereitgestellt, das frei von den oben beschriebenen Nachteilen ist.

Ein derartiges Verfahren wird hiermit insofern als enantioselektiv bezeichnet, als sich die Enantiomerenzusammensetzung (Verhältnis zwischen den Enantiomeren S und R) der so erhaltenen α -Arylalkansäuren von der Epimerenzusammensetzung der eingesetzten Ketale der allgemeinen Formel A unterscheidet. Genauer genommen heißt dies, was überraschend ist, daß die optische Reinheit der α -Arylalkansäuren in bezug auf die Epimerenzusammensetzung der eingesetzten Ketale zunimmt.

Dank dieses neuen überraschenden Umlagerungsverfahrens kann man ausgehend von z. B. einer Mischung der epimeren Ketale der allgemeinen Formel A (worin $X = \text{Cl, Br, J}$), die an RRS-Epimer ausreichend angereichert ist, das S-Enantiomer der entsprechenden α -Arylalkansäure in optisch reiner Form erhalten. Dabei ist festzuhalten, daß die Ausbeute des neuen Umlagerungsverfahrens bis zu 80–90% beträgt. Das erfindungsgemäße enantioselektive Verfahren besteht darin, daß man ein Ketal der allgemeinen Formel A, worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, in wäßrigem Medium bei einem sauren pH und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C umlagert. Die oben erwähnten Bedingungen der Umlagerung sind insbesondere unerwartet und überraschend, da es allgemein bekannt ist, daß die Behandlung eines Ketals mit Wasser bei sauren

Bedingungen ein allgemeines Verfahren darstellt, um Ketale in die entsprechenden Ketone und den Alkohol oder Diol umzuwandeln. Dementsprechend werden die bisher bekannten α -Halogenalkylarylketale bei den oben genannten Reaktionsbedingungen schnell hydrolysiert und ergeben die entsprechenden α -Halogenalkylarylketone und Alkohole oder Diole.

Im Gegensatz dazu ergeben die erfindungsgemäß erhältlichen Ketale der allgemeinen Formel A nach Behandlung in wässrigem Medium die entsprechenden α -Arylalkansäuren in hoher Ausbeute, wobei Ketone nur in vernachlässigbaren Mengen, wenn überhaupt, erhalten werden.

Das erfindungsgemäße Umlagerungsverfahren führt man vorzugsweise durch, indem man Ketale der allgemeinen Formel A (worin X = Cl, Br, J), die bei den Reaktionsbedingungen in Wasser löslich oder mindestens teilweise löslich sind, verwendet. Das heißt, man verwendet vorzugsweise Ketale der allgemeinen Formel A, bei denen R¹ und/oder R² hydrophile Gruppen bedeuten.

Die Umlagerung führt man vorzugsweise durch, indem man das Ketal der allgemeinen Formel A in Wasser bei einem pH zwischen 3,5 und 6,5 erhitzt. Die gewünschten pH-Werte kann man durch Zugabe einer geeigneten Menge eines Puffers aufrechterhalten.

Die Reaktionsdauer hängt hauptsächlich von der Art des Ketals der allgemeinen Formel A und der Reaktionstemperatur ab. Im allgemeinen ist ein hoher Umwandlungsgrad nach einigen Stunden erreicht.

Die α -Arylalkansäuren sind gewöhnlich in Wasser nur gering löslich. Daher kann man die optisch aktive α -Arylalkansäure am Ende der Umsetzung durch einfaches Abfiltrieren isolieren. Ein pharmazeutisches Produkt, dessen Reinheit den in der U.S. Pharmacopeia aufgestellten Anforderungen genügt, erhält man durch einfache Säure-Basebehandlung des abfiltrierten Produkts. Soweit bekannt, ist dies das erste Mal, daß eine Umlagerung von Halogenketalen zur Herstellung von α -Arylalkansäuren in Wasser als einzigem Reaktionslösungsmittel durchgeführt wird. Die wesentlichen Vorteile des erfindungsgemäßen Umlagerungsverfahrens vom industriellen Standpunkt aus gesehen, können wie folgt zusammengefaßt werden:

- (a) Das Verfahren ist enantioselektiv und führt zu α -Arylalkansäuren in hohen Ausbeuten. Das Enantiomeren-Verhältnis ist größer als das Epimerenverhältnis der eingesetzten Ketale;
- (b) Wasser wird als Reaktionslösungsmittel eingesetzt; Wasser ist bekanntlich billig und sicher zu handhaben;
- (c) es sind keine Metallkatalysatoren erforderlich und
- (d) die optisch aktive α -Arylalkansäure kann man durch einfache Filtration aus der Reaktionsmischung abtrennen.

Betrachtet man das Gesamtverfahren zur Herstellung der optisch aktiven α -Arylalkansäure gemäß der vorliegenden Erfindung, dann kann man feststellen, daß es aus zwei neuen Stufen besteht: der stereoselektiven Halogenierung eines Ketals der allgemeinen Formel A, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, und der enantioselektiven Umlagerung des so erhaltenen Ketals der allgemeinen Formel A, worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet.

Das Gesamtverfahren zur selektiven Herstellung des S-Enantiomers einer α -Arylalkansäure gemäß der vorliegenden Erfindung besteht insbesondere somit aus zwei neuen Stufen: der stereoselektiven Halogenierung des geeigneten Ketals der allgemeinen Formel A, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet und worin die mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome beide R-Konfiguration besitzen, wobei das RRS-Epimer des Ketals der allgemeinen Formel A, worin X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, selektiv erhalten wird, und der enantioselektiven Umlagerung des so erhaltenen Ketals in Wasser bei sauren Bedingungen.

Ein derartiges Verfahren wird durch die unerwarteten Eigenschaften der Ketale der allgemeinen Formel A ermöglicht, welche sowohl bei der Halogenierungsstufe in α -Stellung als auch bei der wässrigen Umlagerungsstufe sichtbar werden.

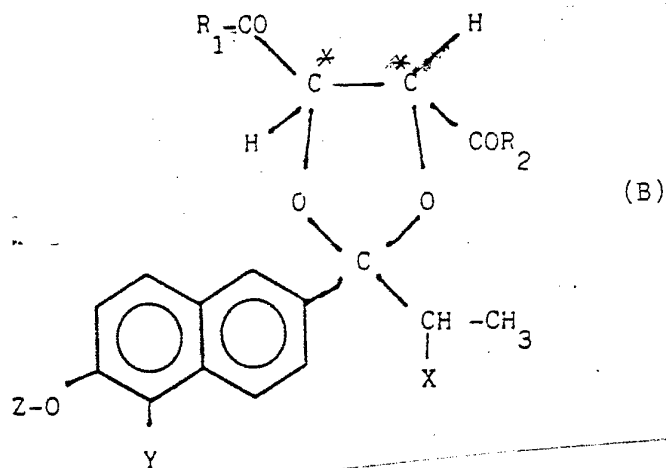
Das Umlagerungsverfahren kann man auch in weniger vorteilhafter Weise durchführen, je nach dem eingesetzten Ketal. So kann man beispielsweise die Ketale der allgemeinen Formel A, worin X ein Jodatom bedeutet, falls Ar eine 6-Methoxy-2-naphthylgruppe und R eine Methylgruppe darstellen, gemäß den in der europäischen Patentanmeldung 89711 beschriebenen Verfahren umlagern, oder wie beschrieben in der italienischen Patentanmeldung 21841 A/82, oxidieren.

In ähnlicher Weise können die Ketale der allgemeinen Formel A, worin X ein beliebiges Halogenatom bedeutet, in Gegenwart bestimmter Metallsalze, wie beschrieben in den europäischen Patentanmeldungen Nr. 34871 und 35305 und in J. Chem. Soc., Perkin I, 11 2575 (1982), oder in einem protischen polaren Medium bei neutralen oder schwach alkalischen Bedingungen, gewünschtenfalls in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels, wie beschrieben in der italienischen Patentanmeldung Nr. 22760 A/82 oder in der europäischen Patentanmeldung 101124, umlagern.

Letzteres, zuvor genanntes Verfahren besitzt wesentliche Vorteile hinsichtlich seiner leichten industriellen Durchführbarkeit und hinsichtlich der Tatsache, daß es nicht die Anwesenheit von Metallsalzen als Katalysatoren erforderlich macht. Die zuvor genannten Umlagerungsreaktionen führen im allgemeinen zu der Bildung von α -Arylalkansäuren in Form ihrer Derivate, insbesondere Ester. Diese hydrolysiert man dann nach üblichen Verfahren zu den entsprechenden Säuren.

Von den optisch aktiven α -Arylalkansäuren ist vom pharmakologischen Schwerpunkt aus 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure am wichtigsten, derer S(+)-Isomer unter der Bezeichnung Naproxen bekannt ist.

Eine erfindungsgemäße Ausführungsform bezieht sich daher auf Verbindungen der allgemeinen Formel B



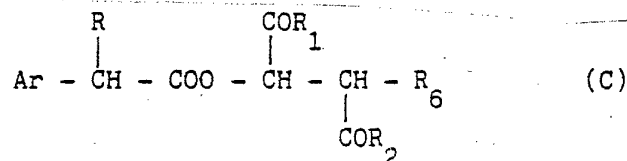
worin R_1 , R_2 und X die oben für die Formel A angegebenen Bedeutungen besitzen, Y ein Wasserstoffatom oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet und Z ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Alkalimetall darstellt, und deren Verwendung zur Herstellung von Naproxen mittels Umlagerung.

Die mit einem Sternchen versehenen Kohlenstoffatome besitzen R-Konfiguration und das Kohlenstoffatom, an das X gebunden ist, besitzt S-Konfiguration, sofern X kein Wasserstoffatom darstellt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel B, worin X ein Halogenatom und Z eine Methylgruppe bedeutet, kann man in Gegenwart bestimmter Metallsalze, wie Ag- und Zn-Salzen, oder in einem polaren Lösungsmittel bei neutralen oder schwach alkalischen Bedingungen umlagern. Außerdem kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel B, worin Z ein Alkalimetall darstellt, in einem wäßrigen oder organischen Medium bei neutralen oder alkalischen Bedingungen umlagern.

In jedem Fall betrifft die erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform die Umlagerung der Ketale der allgemeinen Formel B (worin $X = Cl, Br, J$) in Wasser bei sauren Bedingungen. Die Umlagerung des RRS-Epimers der Ketale der allgemeinen Formel B führt zu S(+)-Naproxen oder dessen direkten Precursoren, beispielsweise solchen, die einen Y -Substituenten aufweisen.

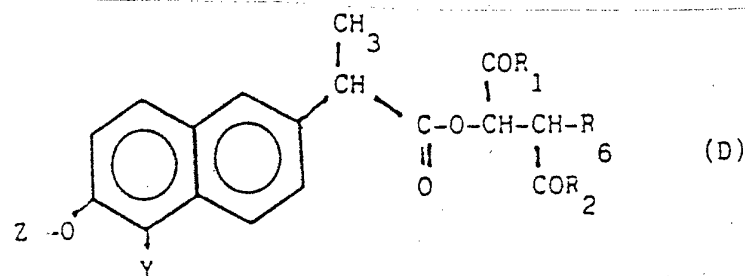
Zur Herstellung von Naproxen ist es erforderlich, den Substituenten Y zu eliminieren, falls Y ein Chlor- oder Bromatom bedeutet. Dazu unterwirft man entweder die α -Arylalkansäure oder den entsprechenden Ester einer Hydrogenolyse. Die Umlagerung der Verbindungen der allgemeinen Formel A betreffende Reaktion, insbesondere wenn sie bei milden Bedingungen in einem Medium durchgeführt wird, das frei von Alkoholen und Glykolen ist, kann zur Bildung neuer Ester-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel C



führen, worin Ar , R , R_1 und R_2 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutung besitzen und R_6 für OH , Cl , Br oder J steht. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen kann R_6 auch andere Bedeutungen annehmen, beispielsweise Acetat, Propionat oder Benzoat.

Die Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel C führt dann zu den entsprechenden α -Arylalkansäuren.

In ähnlicher Weise kann die Umlagerung der Verbindungen der allgemeinen Formel B, sofern man sie in einem Medium durchführt, das frei von Alkoholen und Glykolen ist, zur Herstellung von Ester-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel D



führen, worin R_1 , R_2 , R_6 und Y die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel B angegebenen Bedeutung besitzen und Z ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet. Diese Verbindungen ergeben nach Hydrolyse die α -Arylalkansäure, die als Naproxen bekannt ist, oder deren unmittelbare Precursoren. Auch in diesem Fall, bei dem die Transformation der Halogenketale zu den Arylalkansäuren in zwei Stufen stattfindet, findet keine wesentliche Racemisierung statt. Somit erhält man ausschließlich oder vorwiegend die gewünschte optisch aktive Arylalkansäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel C sind neue Verbindungen, die interessante Eigenschaften besitzen, aufgrund derer sie für verschiedene Anwendungszwecke eingesetzt werden können. Wie bereits ausgeführt, ergeben die Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Hydrolyse die entsprechenden α -Arylalkansäuren.

Aufgrund der Tatsache, daß in der Alkoholeinheit zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind (diejenigen Atome, an die die COR_1 - und COR_2 -Gruppe jeweils gebunden sind), sind die Ester der allgemeinen Formel C zur optischen Auftrennung von α -Arylalkansäuren nützlich.

Die Auftrennung einer Säure in ihre optischen Isomere führt man im allgemeinen durch, indem man Salze mit einer optisch aktiven Base herstellt. Die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel C stellt ein neues Verfahren zur Auftrennung von Mischungen optisch aktiver α -Arylalkansäuren dar. Dabei bildet man statt eines Salzes mit einer optisch aktiven Base einen Ester mit Weinsäure oder einem der Derivate davon. Die Verwendung der allgemeinen Formel C zur Auftrennung einer α -Arylalkansäure ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn man mittels des zuvor genannten Verfahrens zur Umlagerung der Ketale A Ester der allgemeinen Formel C erhält, die mit dem gewünschten Isomer angereichert sind. Es ist ersichtlich, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel C zur optischen Auftrennung von α -Arylalkansäuren unabhängig von der Art der Herstellung eingesetzt werden können.

So ist es möglich, die Verbindungen der allgemeinen Formel C durch Veresterung einer racemischen α -Arylalkansäure (oder einer Säure, die bereits an einem der beiden Enantiomere reich ist) herzustellen, und zwar unabhängig davon, wie die Säure hergestellt worden ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel D, seien sie nun durch Umlagerung einer Verbindung der allgemeinen Formel B oder durch Veresterung einer racemischen 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure oder eines unmittelbaren Precursors davon unter Verwendung von Weinsäure oder einem der Derivate davon hergestellt, sind nützlich zur Trennung mittels Kristallisierung des Esters der allgemeinen Formel D, der nach Hydrolyse Naproxen in im wesentlichen reiner Form ergibt.

Eine weiterhin unerwartete Eigenschaft der Verbindungen der allgemeinen Formel C besteht darin, daß sie selbst pharmakologisch wirksam sind. So sind insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel D von Interesse. In den nachstehenden Tabellen sind die Daten wiedergegeben, die hinsichtlich der antiinflammatorischen und antipyretischen Aktivität der Verbindungen der allgemeinen Formel D erhalten wurden, worin:

$R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_6 = OH$; $Y = H$; $Z = CH_3$ (a)

$R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_6 = OH$; $Y = Br$; $Z = CH_3$ (b).

Zum Vergleich sind die Daten für Naproxen und 5-Br-Naproxen (c) angegeben.

Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß die untersuchten Verbindungen, obgleich sie geringer wirksam sind als Naproxen, immer noch über eine ausreichende Wirksamkeit verfügen, so daß sie bei der Therapie von Menschen bei bestimmten Bedingungen Anwendung finden könnten.

Tabelle I

Antiinflammatorische Aktivität der Verbindungen (a) und (b) bei oraler Verabreichung, verglichen mit Naproxen und 5-Brom-Naproxen (c).

Verbindung	Dosis ($\mu\text{m}/\text{kg}/\text{os}$)	Inhibierung (3. Stunde) (%)	ED ₅₀
			(C. L. 95%)
(a)	10	0	175
	30	0	(110–280)
	100	16	
(b)	10	3	160
	30	14	(100–250)
	100	20	
(c)	10	6	
	30	34	
	100	34	196
	300	56	(120–304)
Naproxen	10	38	
	30	45	31
	100	66	(19–49)

Tabelle II

Antipyretische Aktivität der Verbindung (a) und (b) nach oraler Verabreichung an Ratten, verglichen mit Naproxen und 5-Brom-Naproxen (c).

Verbindung	Dosis	Veränderung der Körpertemperatur in (°C) nach	
		1 Stunde	2 Stunden
(a)	10	–0,02	+0,02
	30	+0,07	–0,61
	100	+0,01	–0,76
	300	+0,03	–0,81
(b)	10	–0,17	–0,19
	30	–0,49	–0,68
	100	–0,46	–0,68
(c)	30	–0,17	–0,66
	100	–1,33	–1,67
	300	–1,42	–1,84
Naproxen	3	–0,38	–0,52
	10	–1,22	–1,48
	30	–1,86	–1,89

Tabelle III

Antipyretische Aktivität der Verbindungen (a) und (b) bei intraperitonealer Verabreichung an Ratten, verglichen mit Naproxen und 5-Brom-Naproxen (c).

Verbindung	Dosis	Veränderung der Körpertemperatur °C nach		
		30 Minuten	1 Stunde	4 Stunden
(a)	10	-0,26	-0,52	-0,19
	30	-0,61	-1,02	-0,56
(b)	10	-0,24	-0,52	-0,26
	30	-0,77	-0,87	-0,44
(c)	30	-0,55	-1,01	+0,06
	100	-0,78	-1,45	-0,99
Naproxen	10	-1,00	-1,10	-0,86

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert. Diese Beispiele sollen die Erfindung jedoch nicht beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (46,5 g; 0,217 Mol), L(+)-Weinsäure-dimethylester (300 g) und Trimethyl-ortho-formiat (94 g, 0,887 Mol) erhitzt man langsam, um eine Lösung zu erhalten. Dann gibt man Methansulfonsäure (1,48 g, 0,0154 Mol) zu, erhitzt die erhaltene Lösung 2 h am Rückfluß, kühlt sie auf Raumtemperatur ab und gibt die Reaktionsmischung langsam zu einer 10%igen Lösung von Na_2CO_3 (500 ml). Die Lösung extrahiert man mit Methylenchlorid, wäscht die organischen Phasen wiederholt mit Wasser, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol (250 ml). Man erhält das gewünschte Produkt (51,68 g; 0,138 Mol; 63,6%ige Ausbeute) mit den folgenden Eigenschaften:

Schmp. 73–74°C.

$[\alpha]_D^{20} = +33,04$ (c = 1 %, CHCl_3).

IR (Nujol): 1770, 1740 cm^{-1} (Streck-C=O).

NMR (CDCl_3 — TMS, 200 MHz) δ (ppm): 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,08 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 3,46 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,86 (2H, ABq, $\Delta\nu = 10,80$, J = 6 Hz); 7,1–7,9 (m, 6H).

Beispiel 2

Herstellung einer Mischung der Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Zu einer Lösung der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (37,4 g; 0,1 Mol) in 100 ml 1,2-Dichlorethan gibt man Tetra-n-butylammoniumperbromid ($\text{N}[\text{n.C}_4\text{H}_9]_4 \text{Br}_3$) (48,2 g, 0,1 Mol). Die Reaktionsmischung hält man 24 h bei 20°C und gibt sie dann langsam unter Rühren zu einer 10%igen Na_2CO_3 -Lösung (200 ml). Diese extrahiert man mit 2 × 200 ml Toluol, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit einer 2%igen NaHCO_3 -Lösung (3 × 100 ml), trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Das erhaltene Rohprodukt (48 g) reinigt man chromatographisch mit Hilfe einer Silicagel-Säule (Eulierungsmittel: Hexan:Diethylether = 75:25) und erhält 13 g der gewünschten Mischung der Diastereomere.

Das mittels ^1H -NMR (200 MHz) bestimmte Verhältnis der beiden Diastereomere (1:2) beträgt 7:3.

Diastereomer 1 (RRS):

^1H -NMR (CDCl_3 — TMS), δ (ppm): 1,68 (d, 3H, J = 7,5 Hz); 3,54 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,08 (s, 3H); 4,48 (q, 1H, J = 7,5 Hz); 4,94 (2H, ABq, $\Delta\nu = 26,8$, J = 7,2 Hz); 7,1–8,0 (6H, m).

Diastereomer 2 (RRR):

^1H -NMR (CDCl_3 — TMS), δ (ppm): 1,64 (d, 3H, J = 7,5); 3,58 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,08 (s, 3H); 4,50 (q, 1H, J = 7,5 Hz); 4,89 (2H, ABq, $\Delta\nu = 36,3$, J = 6,3 Hz); 7,1–8,0 (6H, m).

Beispiel 3

Herstellung von 2(R)-Hydroxy-3(R)-(2-[6-methoxy-2-naphthyl]-propanoyl)-butandisäure-dimethylester

Eine Mischung der Diastereomere 1:2 = 67:33, erhalten gemäß Beispiel 2 (5 g, 0,011 Mol), löst man in 61 ml CH_2Cl_2 , hält man bei 0°C unter Inertgasatmosphäre und gibt Silbertetrafluorborat (2,33 g, 0,012 Mol) zu. Die Reaktionsmischung hält man 30 min bei 0°C und läßt dann die Temperatur langsam auf Raumtemperatur ansteigen.

Man filtriert die Mischung, wäscht das Präzipitat mit CH_2Cl_2 , wäscht die organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei man eine Mischung der diastereomeren Ester (durch NMR, 200 MHz, bestimmtes Verhältnis A:B = 64:36) erhält.

^1H -NMR (CDCl_3 — TMS), δ (ppm):

Diastereomer A (RRS): 1,62 (d, 3H, J = 8 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 3,95 (q, 1H, J = 8 Hz); 4,68 (dd, 1H, $J_{\text{CH-OH}} = 7,2$ Hz, $J_{\text{CH-CH}} = 2,47$ Hz); 5,37 (d, 1H, J = 2,47 Hz); 7,1–7,8 (6H, aromatische Protonen).

Diastereomer B (RRR): 1,66 (d, 3H, J = 8 Hz); 3,58 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 3,97 (q, 1H, J = 8 Hz); 4,78 (dd, 1H, $J_{\text{CH-OH}} = 7,6$ Hz, $J_{\text{CH-CH}} = 2,47$ Hz); 5,45 (d, 1H, J = 2,47 Hz); 7,1–7,8 (6H, aromatische Protonen).

Beispiel 4

Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung aus den diastereomeren Estern A und B, hergestellt wie in Beispiel 3 beschrieben (Verhältnis A:B = 62:38) (3,2 g), 24 ml Dimethoxyethan und 24 ml 12 N Chlorwasserstoffsäure hält man 2,5 h unter Rühren bei 95°C. Die Mischung kühlt man auf Raumtemperatur, gießt in Wasser und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit einer

gesättigten Natriumbicarbonatlösung, säuert die wässrige Phase an und erhält 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,3 g).

Eine analytisch reine Probe, die man mittels Säulenchromatographie an Silikagel (Eluierungsmittel: Hexan:Diethylether = 1:1) mit $[\alpha]_D^{20} = +12,9^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3) erhält, verestert man mit Diazomethan.

Den erhaltenen Methylester analysiert man mit $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), wobei man ein optisch aktives Verschiebungssagens einsetzt (Europium [III]-tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat] in CDCl_3).

Das Enantiomerenverhältnis beträgt (+)S:(-)R = 62:38.

Beispiel 5

Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung der Diastereomeren, gemäß Beispiel 2 hergestellten Ketale, Verhältnis 1:2 = 67:33, erhitzt man in Ethylenglykol 20 Stunden in Gegenwart von Kaliumacetat auf 125°C . Nach Aufarbeiten der Reaktionsmischung erhält man eine Estermischung, die man wie im Beispiel 4 hydrolysiert. Die (+)S-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (Naproxen) mit einer optischen Reinheit von 40%, Schmp. = $151\text{--}152^\circ\text{C}$ wird dabei erhalten.

Beispiel 6

Herstellung der Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-Dimethylester.

Zu einer Lösung aus 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (3,74 g; 0,01 mol) in 70 ml CCl_4 , die man unter Inertgasatmosphäre bei 0°C hält, gibt man tropfenweise während 1 Stunde eine auf 0°C gekühlte Lösung von Brom (3,2 g; 0,02 mol) in 7 ml CCl_4 .

Die Mischung hält man 2 Stunden bei 0°C , gibt sie dann unter heftigem Rühren in 10%ige wässrige Na_2CO_3 -Lösung (250 ml), extrahiert mit CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand (5 g; 0,0093 mol; Ausbeute 93%) besteht aus einer Mischung der beiden Diastereomere, die mit 3 und 4 bezeichnet sind. Das mittels HPLC und $^1\text{H-NMR}$ bestimmte Verhältnis zwischen den Diastereomeren 3:4 beträgt 95:5.

Das Hauptisomer besitzt dieselbe Konfiguration (S) des im Beispiel 2 beschriebene Diastereomers 1 hinsichtlich des aliphatischen Kohlenstoffatoms, das in das Brom gebunden ist.

Diastereomer 3 (RRS)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$), $\delta(\text{ppm})$: 1,66 (d, 3H, $J = 6,8\text{ Hz}$); 3,52 (s, 3H), 4,05 (s, 3H); 4,46 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$); 4,94 (2H, ABq, $J = 6\text{ Hz}$); 7,28–8,24 (5H, aromatische Protonen).

Diastereomer 4 (RRR)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$), $\delta(\text{ppm})$: 1,63 (d, 3H, $J = 6,8\text{ Hz}$); 3,56 (s, 3H); 3,87 (s, 3H), 4,48 (q, 1H, $J = 6,8\text{ Hz}$); 4,91 (2H, ABq, $J = 6\text{ Hz}$); 7,28–8,24 (5H, aromatische Protonen).

Die HPLC-Analyse (Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie) high pressure liquid chromatography) wurde bei folgenden Bedingungen durchgeführt:

Hewlett Packard Instrument mod. 1084/B mit einem UV-Detektor variabler Wellenlänge:

Analytische Bedingungen:

- Säule Brawnlee Labs RP8 (5μ) spheri 250 mm $\times$ 4,6 mm (Innendurchmesser)
- Lösungsmittel A: bidestilliertes Wasser, Fluß 0,09 ml/min.
- Lösungsmittel B: Methanol, Fluß 1,1 ml/min
- Lösungsmittel A: Temperatur 60°C
- Lösungsmittel B: Temperatur 40°C
- Säulentemperatur: 50°C
- Wellenlänge (λ): 254 nm
- Injektion: $10\mu\text{l}$ einer Lösung, die 3 mg/ml einer Probe in Acetonitril enthält.
- Retentionszeiten:

Diastereomer 3: 18,20 min.

Diastereomer 4: 19,90 min.

Eine Mischung der Diastereomeren 3 und 4 im Verhältnis 95:5, die man wie oben beschrieben erhält, chromatographiert man an Silikagel, wobei man als Eluierungsmittel eine Mischung aus Diethylether : Hexan = 3:7 verwendet.

Alle Fraktionen untersucht man getrennt voneinander mittels HPLC. Diejenigen Fraktionen, welche das Diastereomer 3 in einer Diastereomerereinheit höher als 99% enthalten, sammelt man. Das Lösungsmittel zieht man im Vakuum ab und erhält das reine Diastereomer 3.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ($\text{CDCl}_3\text{-TMS}$), $\delta(\text{ppm})$: 1,66 (d, 3H, $J = 7,5\text{ Hz}$); 3,52 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,46 (q, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$); 4,94 (2H, ABq, $J = 7,2\text{ Hz}$); 7,28–8,24 (5H, aromatische Protonen).

Beispiel 7

Herstellung einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Die im Beispiel 6 beschriebene Umsetzung wiederholt man gemäß dem nachstehend beschriebenen Verfahren mit verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen.

Zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (0,01 mol) in dem in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Lösungsmitteln (70 ml), die man unter Inertgasatmosphäre bei der ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle angeführten Temperatur hält, gibt man eine Lösung von Brom (0,02 mol) in demselben Lösungsmittel (7,0 ml), die zuvor auf die Temperatur obiger Mischung gekühlt worden ist. Die so erhaltene Reaktionsmischung hält man bei der angegebenen Temperatur um eine möglichst vollständige Umwandlung zu erzielen. Dann arbeitet man wie im Beispiel 6 beschrieben auf. Das Verhältnis zwischen den Diastereomeren 3 und 4 ist ebenfalls in der Tabelle angegeben.

Tabelle

Lösungsmittel	T °C	Verhältnis
		Diast. 3 Diast. 4
Tetrachlorkohlenstoff	20	93/7
1,2-Dichlorethan	20	93/7
1,2-Dichlorethan	0	91/9
1,2-Dichlorethan	-30	92/8
1,1,2,2-Tetrachlorethan	20	89/11
Chlorbenzol	20	90/10
Benzol	20	91/9
Benzol	0	92/8
Toluol	20	91/9
Ethylenglykoldimethylether	20	86/14
Acetonitril	20	82/18
Cyclohexan	20	88/12
Orthodichlorbenzol	20	89,2/10,8
Sulfolan	27	78/22
Ethylacetat	20	91/9
Para-dichlorbenzol	60	87/13
Schwefelkohlenstoff	15	92,3/7,7
Essigsäure	15	89/11
Hexafluorbenzol	15	90,3/9,7
Molausbeute 90–95 %		

Beispiel 8**Herstellung des 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester**

Zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (70 g; 0,187 mol) in 175 ml 1,2-Dichlorethan, die man bei -30°C hält, gibt man unter Rühren und unter Inertgasatmosphäre während 2 Stunden eine Bromlösung (59,8 g; 0,374 mol) in 140 ml 1,2-Dichlorethan. Die Reaktionsmischung hält man bei -30°C, bis das eingesetzte Produkt völlig umgewandelt ist. Dann gibt man die Reaktionsmischung langsam tropfenweise unter heftigem Rühren in eine 10%ige Na₂CO₃-Lösung (1000 ml). Die organische Phase trennt man ab, wäscht mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält eine Mischung der beiden Diastereomere 3:4 in einem Verhältnis 9:1. Dieses Verhältnis wurde mittels HPLC und ¹H-NMR bestimmt.

Beispiel 9**Herstellung des 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-dimethylester**

Zu einer Lösung des 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters (2,66 g; 0,005 mol; Verhältnis des Diastereomer 3 zu Diastereomer 4 = 85:15, bestimmt mittels HPLC) in 20 ml 1,2-Dichlormethan gibt man unter Rühren bei -15°C und unter Inertgasatmosphäre Silbertetrafluorborat (1,17 g; 0,006 mol).

Die Reaktionsmischung hält man 2 Stunden bei -15°C, läßt sie dann während etwa 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmen und filtriert. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält das gewünschte Produkt (2,2 g; 0,0047 mol; Ausbeute 94%) als Mischung zweier Diastereomere, die mit C und D bezeichnet sind, in einem Verhältnis C:D = 84:16, bestimmt mittels ¹H-NMR, 200 MHz.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS)

Diastereomer C (RRS) — Die Daten sind in Übereinstimmung mit der gegebenen Struktur. Die Daten, welche den aliphatischen Teil betreffen, entsprechen denen des im Beispiel 3 beschriebenen Diastereomers A.

Diastereomer D (RRR) — Die Daten sind in Übereinstimmung mit der gegebenen Struktur; die Daten, welche den aliphatischen Teil betreffen, entsprechen denen des im Beispiel 3 beschriebenen Diastereomers B.

Das Diastereomer C wurde in reiner Form mittels Kristallisation aus Methanol abgetrennt, Schmp. 124–126°C; [α]_D²⁰ = +60,2 (c = 1% in CHCl₃).

Beispiel 10**Herstellung von S(+)-2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure**

a) eine Mischung aus:

- 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyl]-butandisäure-dimethylester (Diastereomer C des Beispiels 9; 0,5 g; 1,065 mmol)
- Natriumhydroxid (0,170 g; 4,26 mmol)
- Wasser (2,5 ml)
- Methanol (3,5 ml)

hält man unter Rühren 18 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die wäßrige Phase säuert man mit konzentrierter HCl an, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Die so erhaltene rohe Säure reinigt man chromatographisch an Silikagel (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 8:2).

Man erhält S(+)-2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure in reiner Form, Schmp. 155–157°C [α]_D²⁰ = +20,5 (c = 0,5% in CHCl₃).

Ausgehend von dieser Säure erhält man nach Debromierung gemäß dem in dem belgischen Patent 892 689 beschriebenen Verfahren Naproxen mit derselben optischen Reinheit wie beim eingesetzten 5-Bromderivat.

b) eine Mischung aus:

- 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-dimethylester (Diastereomer C, erhalten gemäß Beispiel 9; 0,2 g; 0,426 mmol)
- 1,2-Dimethoxyethan (3 ml)
- konz. HCl (3 ml)

hält man 2 Stunden bei 95°C. Die Reaktionsmischung kühlt man dann auf Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit CH₂Cl₂, wäscht die organische Phase mit Wasser und extrahiert mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung. Den basischen wässrigen Extrakt säuert man mit konz. HCl an und extrahiert mit CH₂Cl₂. Den organischen Extrakt wäscht man mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Man erhält optisch reine S(+)-2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure:

$[\alpha]_{D}^{20} = +44,9$ (c = 0,5% in CHCl₃).

Diese Säure debromiert man, wobei man Naproxen mit derselben optischen Reinheit erhält. Man verfährt dabei gemäß dem in der belgischen Patentschrift 892 689 beschriebenen Verfahren:

$[\alpha]_{D}^{20} = +66^{\circ}$ (c = 1% in CHCl₃).

Beispiel 11

Herstellung von 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung des gemäß Beispiel 9 hergestellten 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters (2,66 g; 5 mmol; Diaster. 3: Diaster. 4 = 9:1, bestimmt mittels HPLC), Natriumbicarbonat (1,7 g; 20 mmol) und Wasser erhitzt man 22 Stunden am Rückfluß. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur und extrahiert mit Diethylether. Die wäßrige Phase säuert man mit konz. HCl ab, filtriert das Präzipitat ab und wäscht mit Wasser. Die so erhaltene rohe Säure (1,13 g) reinigt man an einer Silikagelsäule (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether im Verhältnis 8:2). Man erhält 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,92 g; 3 mmol; Ausbeute 60%) mit Schmp. 156–158°C; $[\alpha]_{D}^{20} = +23,5$ (c = 0,5% in CHCl₃).

Beispiel 12

Herstellung des 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diethylesters

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (20,0 g; 0,093 mol), L(+)-Weinsäurediethylester (160 g) und Triethyl-orthoformiat (37 g; 0,25 mol) erhitzt man langsam, bis man eine Lösung erhält. Dann gibt man Methansulfonsäure (0,68 g; 0,007 mol) zu und erhitzt die Lösung 1 Stunde am Rückfluß.

Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur und gibt sie unter heftigem Rühren in eine 10%ige Na₂CO₃-Lösung (250 ml). Man extrahiert mit CH₂Cl₂, wäscht die organischen Extrakte wiederholt mit Wasser, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Das Rohprodukt erhitzt man nach und nach bei einem Druck von 0,133 mbar auf 180°C (äußeres Bad).

Man erhält das gewünschte Produkt (33,6 g; 0,084 mol; Ausbeute 90%) mit folgenden Eigenschaften:

$[\alpha]_{D}^{20} = +20,59^{\circ}$ (c = 1%, CHCl₃)

IR (rein): 1770, 1740 cm⁻¹ (Streck-C = 0)

¹H-NMR (CDCl₃-TMS), δ(ppm): 0,95 (t, 3H, J = 6,4 Hz); 1,02 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,3 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 2,08 (q, 2H, J = 6,4 Hz); 3,9 (s, 3H); 3,88 (dq, 2H, J = 11 Hz; J = 7,3 Hz); 4,30 (q, 2H, J = 7,3 Hz); 4,82 (ABq, 2H, J = 5,9 Hz); 7–8 (6H; aromatische Protonen).

Beispiel 13

Herstellung der Diastereomerenmischung des 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diethylesters

Zu einer Lösung aus 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diethylester (2 g; 0,005 mol) in 35 ml CCl₄ gibt man unter Inertgasatmosphäre bei 20°C eine Lösung von Brom (1,6 g; 0,01 mol) in 3,5 ml CCl₄. Die Mischung hält man 2 Stunden bei 90°C und arbeitet dann wie im Beispiel 6 beschrieben auf.

Man erhält die gewünschte Diastereomerenmischung (mit 5 und 6 bezeichnet) in 93%iger Ausbeute. Das mittels HPLC bestimmte Verhältnis zwischen den Diastereomeren 5:6 = 91,5:8,5.

Das Diastereomer 5, das überwiegt, zeigt hinsichtlich des aliphatischen Kohlenstoffatoms, das an das Brom gebunden ist, dieselbe S-Konfiguration wie das Diastereomer 1 (Beispiel 2) und das Diastereomer 3 (Beispiel 6).

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz):

Diastereomer 5 (RRS): δ(ppm): 1,04 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,31 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,65 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 3,92 (dq, 2H, J = 11,3 Hz, J = 7 Hz); 3,98 (s, 3H); 4,3 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,48 (q, 1H, J = 6,8 Hz); 4,88 (ABq, 2H, J = 6,5 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Diastereomer 6 (RRS): δ(ppm): 1,09 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,29 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,62 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 3,98 (s, 3H); 4,29 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,85 (ABq, 2H, J = 6,5 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Die HPLC-Analyse führt man im wesentlichen bei den gleichen Bedingungen wie im Beispiel 6 durch, jedoch beträgt der Prozentsatz des Lösungsmittels B 58% (Gesamtfluß 2 ml/min).

Diastereomer 5: Retentionszeit 24,03 min.

Diastereomer 6: Retentionszeit 25,00 min.

Beispiel 14

Herstellung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Mischung aus 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (4,68 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g; 25 mmol) und 50 ml Wasser hält man 5 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung filtriert man und säuert die wässrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an. Dann extrahiert man mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure (3,46 g; 10 mmol; Ausbeute 80%), Schmp. 100–102°C.

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃-TMS), δ(ppm): 0,02 (t, 3H, J = 7 Hz); 2,07 (q, 2H, J = 7 Hz); 3,86 (s, 3H); 4,78 (2H, ABq, Δν = 4,2; J = 5,8 Hz); 7,0–8,0 (6H, aromatische Protonen).

Eine mit Diazomethan in Diethylether veresterte Probe ergibt den eingesetzten Methyl ester mit unverändertem ¹H-NMR, IR, Schmp. und [α].

Beispiel 15

Herstellung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester im Verhältnis 9:1 (6,65 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g; 25 mmol), Dimethoxyethan (10 ml) und Wasser (10 ml) rührt man 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung verdünnt man mit Wasser, extrahiert mit Diethylether, säuert die wäßrige Phase dann mit konz. HCl auf pH 1 an und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält die beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure (5,8 g; 11,5 mmol; Ausbeute 92%), die mit 7 und 8 bezeichnet sind. Das Verhältnis der beiden Diastereomeren 7 und 8 beträgt 9:1 bestimmt mittels ¹H-NMR (200 MHz).

Diastereomer 7 (RRS) (CDCl₃-TMS); δ(ppm): 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz); 4,00 (s, 3H); 4,49 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,87 (2H, ABq, Δν = 18,9, J = 6,5 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Beispiel 16

Herstellung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Mischung von 2-[1(S)Bromethyl]-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (Diastereomer 3 in reiner Form; 6,65 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g; 25 mmol), 10 ml Dimethoxyethan und 10 ml Wasser hält man unter Rühren 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung verdünnt man mit Wasser, extrahiert mit Diethylether, säuert die wäßrige Phase mit konz. HCl auf pH 1 an, extrahiert mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält 2-[1(S)-Bromethyl]-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure (Diastereomer 7).

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃-TMS), δ(ppm): 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz); 4,00 (s, 3H); 4,49 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,87 (2H, ABq, Δν = 18,9, J = 6 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Beispiel 17

Herstellung von 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-dimethylester

Zu einer Mischung der Diastereomeren 3 und 4 im Verhältnis 94:6 (bestimmt mittels HPLC) (10,0 g; 0,0188 mol) in 75 ml 1,2-Dichlorethan gibt man unter Inertgasatmosphäre unter Rühren bei +15°C während 15 Minuten eine Lösung von Silbertetrafluorborat (4,4 g; 0,0226 mol) in 30 ml 1,2-Dichlorethan.

Die Reaktionsmischung hält man 7 Stunden bei +15°C und gießt dann langsam in 100 ml gekühltes Wasser, so daß die Temperatur +10°C nicht übersteigt. Die Mischung filtriert man dann durch Celite, wäscht das Filtrat mit 100 ml CH₂Cl₂, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Man erhält einen Rückstand (7,2 g; 0,0154 mol; Ausbeute 82%), der aus einer Mischung diastereomerer Ester besteht (Verhältnis der Diastereomeren C:D = 91:9, bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse).

Beispiel 18

Herstellung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diisopropylester

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (10,3 g; 0,048 mol), Diisopropylester von L(+)-Weinsäure (94 g) und Trimethylorthoformiat (7,57 g; 0,071 mol) erhitzt man nach und nach, um eine vollständige Lösung zu erhalten. Dann gibt man Methansulfonsäure (0,37 g; 0,0039 mol) zu, erhitzt die Lösung 2,5 Stunden am Rückfluß (Temperatur der Lösung 90°C), kühlt die Reaktionsmischung und gibt sie unter heftigem Rühren in eine 10%ige Na₂CO₃-Lösung (100 ml) (langsam). Die Lösung extrahiert man mit CH₂Cl₂, wäscht die organischen Extrakte mit 100 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält 94 g eines Rohproduktes.

Das Rohprodukt erhitzt man dann langsam auf 220°C (äußeres Bad) bei einem Druck von 0,266–0,4 mbar. Den Rückstand reinigt man chromatographisch an einer Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan: Diethylether = 85:15). Man erhält 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diisopropylester (14,2 g; 0,033 mol; Ausbeute 69%).

IR (rein): 1770, 1740 cm⁻¹ (Steck-C = 0)

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz), δ(ppm): 0,95 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 0,96 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,05 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,29 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,75 (ABq, 2H, J = 6,6 Hz); 4,79 (q, 1H, J = 6,4); 5,14 (ept. 1H, J = 6,4); 7–8 (m, 6H).

Beispiel 19

Herstellung einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diisopropylester

Eine Lösung von Brom (1,6 g; 0,01 mol) in 3,5 ml CCl₄ gibt man während 1 Stunde tropfenweise bei 15°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-diisopropylester (2,15 g; 0,005 mol) in 35 ml CCl₄. Die Mischung hält man 2 Stunden bei 50°C, arbeitet dann wie im Beispiel 6 beschrieben auf und erhält die gewünschte Diastereomerenmischung (Isomeren 9 und 10) in 94%iger Ausbeute. Das mittels HPLC bestimmte Verhältnis zwischen den beiden Diastereomeren 9:10 = 93,9:6,1.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz)

Diastereomer 9 (RRS), δ(ppm): 0,96 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,06 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,3 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,67 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 3,98 (s, 3H); 4,47 (q, 1H, J = 7,2 Hz); 4,80 (ABq, 2H, J = 6,6 Hz); 4,80 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Diastereomer 10 (RRS), δ(ppm): 0,96 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,06 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,28 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,63 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 3,98 (s, 3H); 4,47 (q, 1H, J = 7,2 Hz); 4,80 (ABq, 2H, J = 6,6 Hz); 4,80 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Die HPLC-Analyse führt man wie im Beispiel 6 beschrieben durch, wobei jedoch das Lösungsmittel B 62,5% ausmacht (Gesamtfluß 2 ml/min.).

Diastereomer 9: Retentionszeit 23,68 min.

Diastereomer 10: Retentionszeit 24,46 min.

Beispiel 20

Herstellung von 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-diisopropylester

Gemäß dem im Beispiel 17 beschriebenen Verfahren erhält man ausgehend von einer Mischung der diastereomeren Ketale 9 und 10 (Beispiel 19) bei einem Verhältnis von 9:10 = 94:6 (bestimmt mittels HPLC; 2,0 g; 3,4 mmol) 1,6 g eines Rückstandes, den man chromatographisch mit Hilfe einer Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan: Diethylether = 1:1) reinigt. Man erhält eine Mischung der Diastereomerenester (E und F) in einem Verhältnis 90:10 (bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ [200 MHz]-Analyse).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) (200 MHz)

Diastereomer E (RRS), δ (ppm): 0,55 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,02 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,24 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,27 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,61 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,17 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 4,00 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,02 (s, 3H); 4,52 (ept., 1H, J = 6,12 Hz); 4,62 (dd, 1H, $J_{\text{CH-CH}} = 2,2$ Hz; $J_{\text{CH-OH}} = 6,8$ Hz); 5,13 (ept, 1H, J = 6,12 Hz); 5,30 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatisches System).

Diastereomer F (RRR), δ (ppm): 0,95 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,12 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,14 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,19 (d, 3H, J = 6,12 Hz); 1,62 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,17 (d, 1H, J = 6,12 Hz); 4,62 (dd, 1H, $J_{\text{CH-CH}} = 2,2$ Hz; $J_{\text{CH-OH}} = 6,8$ Hz); 5,13 (ept. 1H, J = 6,12 Hz); 5,41 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatisches System).

Beispiel 21

Herstellung von 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsäure

Eine Mischung aus den Diastereomeren E und F (Beispiel 20) in einem Verhältnis E:F = 90:10 (0,35 g; 0,648 mmol), 4,6 ml Dimethoxyethan und 4,6 ml 12N HCl hält man 2 Stunden unter Rühren bei 88°C. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab und arbeitet wie im Beispiel 10(b) beschrieben auf. Das so erhaltene Rohprodukt eluiert man durch eine Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan:Ethylether = 8:2) und erhält 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure Schmp: 148–151°C ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38^\circ$ (c = 0,5 % CHCl_3)).

Den durch Veresterung mit Diazomethan erhaltenen Methylester obiger Säure untersucht man mittels $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) in CDCl_3 , wobei man ein optisch aktives Verschiebungsreagenz (Europium III, tris-[3-(Eptafluorpropyl)hydroxymethylen]-d-camphorat]) einsetzt. Das so bestimmte Verhältnis der Enantiomeren S(+):R(–) beträgt 90:10.

Beispiel 22

Herstellung des 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-diethylesters

Man folgt dem im Beispiel 17 beschriebenen Verfahren und erhält ausgehend von einer Mischung der diastereomeren Ketale 5 und 6 (Beispiel 13) mit einem Verhältnis 5:6 = 93:7 (bestimmt mittels HPLC; 2,41 g; 4,3 mmol) 1,95 g eines Rückstandes. Diesen gibt man durch eine Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan:Ethylether = 1:1) und erhält eine Mischung diastereomerer Ester (1,77 g; 3,6 mmol; Ausbeute 83%) im Verhältnis C:H = 86:14 (bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz), die mit G und H bezeichnet sind.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) (200 MHz): 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,58 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,10 (d, 1H, J = 7,12 Hz); 3,58 (q di AB, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz; J = 7,2 Hz); 4 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,01 (s, 3H); 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 4,65 (dd, 1H, $J_{\text{CH-OH}} = 7,12$ Hz, $J_{\text{CH-CH}} = 2,4$ Hz); 5,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Diastereomer H (RRR), δ (ppm): 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,14 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,62 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 3,1 (d, 1H, J = 7,12 Hz); 3,58 (q di AB, 2H, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz, J = 7,2 Hz); 4,00 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,01 (s, 3H); 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 4,65 (dd, 1H, $J_{\text{CH-OH}} = 7,12$ Hz, $J_{\text{CH-CH}} = 2,4$ Hz); 5,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,2–8,2 (5H, aromatische Protonen).

Beispiel 23

Eine Mischung der im Beispiel 22 erhaltenen diastereomeren Ester G und H (Verhältnis G:D = 86:14) (0,64 g; 1,28 mmol), 9 ml Dimethoxymethan und 9 ml 12N HCl hält man unter Rühren 1 Stunde bei 95°C (Badtemperatur). Man kühlt auf Raumtemperatur ab und arbeitet dann wie im Beispiel 10 (b) beschrieben auf. Die so erhaltene rohe Säure chromatographiert man an einer Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan-Diethylether = 1:1).

Man erhält 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsäure mit Schmp. 149–151°C und ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,94^\circ$ (c = 0,5%, CHCl_3)).

Man verestert eine Probe mit Diazomethan und analysiert den erhaltenen Methylester in CDCl_3 mit $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz), wobei man ein optisch aktives Verschiebungsreagenz (Europium (III) tris-[3-Eptafluorpropyl-hydroxymethylen]-d-camphorat]) verwendet. Das Enantiomerenverhältnis beträgt S(+):R(–) = 86:14.

Beispiel 24

Herstellung des 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S), 5(S)-dicarbonsäure-dimethylester

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (20 g; 0,093 mol), D(-)-Weinsäure-dimethylester (129 g) und Trimethylorthoformiat (29 g; 0,27 mol) erhitzt man nach und nach, um eine vollständige Lösung zu erhalten. Dann gibt man Methansulfonsäure (0,74 g; 7,7 mmol) zu, erhitzt die Lösung 1 Stunde am Rückfluß (84°C), kühlt auf Raumtemperatur ab und gießt die Mischung unter heftigem Rühren langsam in eine 10%ige Na_2CO_3 -Lösung (250 ml). Man extrahiert die Mischung mit 250 ml CH_2Cl_2 , wäscht die organischen Extrakte mit Wasser, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Das Rohprodukt (40,3 g) erhitzt man nach und nach bei 0,133–0,67 mbar unter Rühren auf 180°C. Den Rückstand (33,3 g) kristallisiert man aus 100 ml Methanol und erhält so das gewünschte Produkt (23,7 g; 0,0635 mol, Ausbeute 68%) mit folgenden Eigenschaften.

Schmp. 72–73°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34,0^\circ$ (c = 1%, CHCl_3)

IR (Nujol): 1770, 1740 cm^{-1} (Streck-C = O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) (200 MHz).

Diese Daten sind identisch mit denen des 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters, beschrieben in Beispiel 1.

Beispiel 25

Herstellung des 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S), 5(S)-dicarbonsäure-dimethylesters

Man verfährt wie im Beispiel 19 beschrieben und erhält ausgehend von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S), 5(S)-dicarbonsäure-dimethylester (9,35 g; 0,025 mol) die gewünschte Mischung der Diastereomeren (als 3' und 4' identifiziert) in 33%iger Ausbeute. Das mittels HPLC bestimmte Diastereomerenverhältnis von 3':4' beträgt 93:7. Das überwiegend vorliegende Diastereomer 3' ist das Enantiomer des im Beispiel 6 beschriebenen Diastereomers 3.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz)

Diastereomer 3' (SSR): die Daten sind mit denen des im Beispiel 6 beschriebenen Diastereomers 3 identisch.

Diastereomer 4' (SSS): die Daten sind identisch mit denen des im Beispiel 6 beschriebenen Diastereomers 4.

Die HPLC-Analyse führt man wie im Beispiel 6 beschrieben durch.

Diastereomer 3': Retentionszeit 18,41 min

Diastereomer 4': Retentionszeit 19,33 min

Beispiel 26

Herstellung des 2(S)-Hydroxy-3(S)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-dimethylesters

Man verfährt wie im Beispiel 7 beschrieben und erhält ausgehend von einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S), 5(S)-dicarbonsäure-dimethylester (Verbindungen 3' und 4' vom Beispiel 25 im Verhältnis 3':4' = 93,7; 2,66 g, 5,0 mmol) eine Mischung der gewünschten Diastereomeren (1,98 g; 4,2 mmol; Ausbeute 84,4%), die mit C' und D' bezeichnet sind. Das mittels ¹H-NMR (200 MHz) bestimmte Verhältnis von C':D' beträgt 85:15.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz)

Diastereomer C' (SSR): die Daten sind identisch mit denen des im Beispiel 9 beschriebenen Diastereomers C

Diastereomer D' (SSS): die Daten sind identisch mit denen des im Beispiel 9 beschriebenen Diastereomers D

Beispiel 27

Herstellung von R(-)-2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung aus den gemäß Beispiel 26 hergestellten Diastereomeren C' und D' (Verhältnis C':D' = 85,15; 1,2 g, 2,56 mmol), 18 ml Dimethoxyethan und 18 ml 12 N HCl hält man unter Rühren 1 Stunde bei 88°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur und arbeitet dann wie im Beispiel 10 (b) beschrieben auf. Die so erhaltene rohe Säure gibt man über eine Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether 1:1). Man erhält so 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure mit Schmp. 146–148°C;

$[\alpha]_{D}^{20} = -33,39^\circ$ (c = 0,5%; CHCl₃)

Diese Säure verestert man mit Diazomethan und erhält den Methylester, den man mittels ¹H-NMR (200 MHz) in CDCl₃ analysiert, wobei man ein optisch aktives Verschiebungsreagenz (Europium (III)-tris-[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]) verwendet. Das Enantiomerenverhältnis von R(-):S(+) beträgt 85:15.

Den Methylester kristallisiert man aus Methanol und hydrolysiert mit einer Säure, wobei man R(-)-2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure in optisch reiner Form erhält.

Beispiel 28

Herstellung des 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (465 g; 2,17 mol), L(+)-Weinsäure-dimethylester (773 g; 4,34 mol) und Trimethylorthoformiat (461 g; 4,34 mol) erhitzt man nach und nach, um eine vollständige Lösung zu erhalten. Zu der Lösung gibt man Methansulfonsäure (15 g; 0,155 mol), hält die Reaktionsmischung 4 Stunden bei 100°C, destilliert flüchtige Bestandteile (etwa 400 g) ab, kühlt auf 50°C und gießt die Reaktionsmischung langsam unter Rühren in eine 10%ige wässrige NaHCO₃-Lösung (5 l). Man extrahiert mit CH₂Cl₂, wäscht den organischen Extrakt mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält einen Rückstand, der das gewünschte Produkt enthält (bestimmt mittels HPLC-Analyse; 743 g; Ausbeute 91,6%).

Ein analytisch reines Produkt erhält man, indem man aus 1,3 l Methanol (672 g; 1,8 mol, Ausbeute 82,8%) kristallisiert.

Beispiel 29

Herstellung des 2-Ethyl-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters

Eine Mischung aus 1-[4-(2-Methylpropyl)-phenyl]-propan-1-on (110 g; 0,58 mol), L(+)-Weinsäure-dimethylester (206 g; 1,16 mol) und Trimethylorthoformiat (122,7 g; 1,16 mol) erhitzt man nach und nach, um eine vollständige Lösung (50°C) zu erhalten. Zu der Lösung gibt man Methansulfonsäure (3,9 g; 0,04 mol), erhitzt die Reaktionsmischung auf 85°C, hält 2 Stunden bei dieser Temperatur, kühlt dann auf Raumtemperatur ab und arbeitet wie im Beispiel 1 beschrieben auf. Die Säure (210 g) gibt man über eine Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 8:2) und erhält das gewünschte Produkt (175,2 g; 0,501 mol; Ausbeute 86,5%) mit den folgenden Eigenschaften:

IR (rein): 1730–1760 cm⁻¹ (Streck-C = O)

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (100 MHz), δ(ppm): 0,84 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,8 (t-ept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz, J_{CH-CH₂} = 7,1 Hz); 1,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 2,41 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,78 (AB, 2H, J = 5,7 Hz); 7–7,4 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Beispiel 30

Herstellung von Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (7,0 g; 20 mmol; erhalten gemäß Beispiel 29) in 70 ml 1,2-Dichlorethan, die von Sauerstoff befreit ist und die mit Bromwasserstoffsäure (0,324 g; 4 mmol) versehen ist, gibt man während 1 Stunde unter Inertgasatmosphäre bei +15°C tropfenweise eine Lösung von Brom (3,20 g; 20 mmol) in 7,0 ml 1,2-Dichlorethan, die man zuvor von Sauerstoff befreit hat. Die Mischung hält man 1 weitere Stunde bei 15°C und arbeitet dann wie im Beispiel 6 beschrieben auf.

Den so erhaltenen Rückstand gibt man über eine Silikagel-Säule (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether 8:2) und erhält eine Mischung der gewünschten Diastereomere in 77%iger Ausbeute, die mit 11 und 12 bezeichnet sind. Das mittels HPLC bestimmte Verhältnis zwischen den Verbindungen 11 und 12 beträgt 88:12.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz)

Diastereomer 11 (RRS), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,61 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,84 (t-ept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7,1 Hz); 2,45 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 3,53 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,38 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,9 (AB, 2H, J = 5,9 Hz); 7–7,4 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Diastereomer 12 (RRR), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,58 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,87 (t-ept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7,1 Hz); 2,53 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 3,6 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,41 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,85 (AB, 2H, J = 6,5 Hz); 7–7,4 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Die HPLC-Analyse führt man bei folgenden Bedingungen durch:

Hewlett Packard instrument mod. 1090 mit UV-Detector mit variabler Wellenlänge (mod. 1040 DAD)

Analytische Bedingungen:

- Säule: Brownlee Labs RPS (5 μ), spheri 250 mm × 4,6 mm (Innendurchmesser)
- Lösungsmittel A: Bidestilliertes Wasser
- Lösungsmittel B: Acetonitril:Methanol = 40:60
- Fluß: 2 ml/min
- Prozentsatz am Lösungsmittel B: 54%
- Säulentemperatur: 50°C
- Wellenlänge (λ): 222 nm
- Injektion: 4 μl einer Lösung, die 0,5 mg/ml des Produktes in Acetonitril:Methanol 40:60 enthält
- Retentionszeit: Diast. 11 = 22,61 min
Diast. 12 = 23,63 min.

Beispiel 31

Herstellung von 2(R)-Hydroxy-3(R)-(2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-propanoyl)-butandisäure-dimethylesters

Man verfährt gemäß der im Beispiel 17 beschriebenen Arbeitsweise. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhält man ausgehend aus einer Mischung der Diastereomeren 11 und 12 (3,0 g; 7,0 mmol) (Verhältnis bestimmt mittels HPLC, 11:12 = 88:12) mit einer Reaktionszeit von 6 Stunden bei +28°C eine Mischung diastereomerer Ester, die im folgenden als I und J bezeichnet sind.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS) (200 MHz)

Diastereomer I (RRS), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,485 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,8 (t-hept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7,1 Hz); 2,42 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 3,15 (d, 1H, J = 7,05 Hz); 3,32 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,8 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,67 (dd, 1H, J_{CH-CH} = 2,3 Hz, J_{CH-OH} = 7,05 Hz); 5,36 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,02–7,16 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Diastereomer J (RRR), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,525 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,825 (t-hept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7,1 Hz); 2,43 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 3,15 (d, 1H, J = 7,05 Hz); 3,62 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,82 (q, 1H, J = 7,1 Hz); (dd, 1H, J_{CH-CH} = 7,05 Hz); 5,43 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,04–7,2 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Beispiel 32

Herstellung von 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-propionsäure (Ibuprofen)

Man verfährt gemäß der im Beispiel 10 (b) beschriebenen Arbeitsweise und erhält aus einer Mischung der diastereomeren Ester I und J, hergestellt gemäß Beispiel 31 (1,37 g; 3,74 mmol) rohe 2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]-propionsäure. Nach Chromatographieren an Silikagel erhält man die reine Säure (0,7 g).

[α]_D²⁰ = +19° (c = 1%, 95% Ethanol).

Beispiel 33

Herstellung von 2-(1-Bromomethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Lösung des Diastereomeren 11 und 12 (vergleiche Beispiel 13) (10,0 g; 0,0233 mol) in 20 ml Methylenchlorid gibt man tropfenweise zu einer Lösung von Natriumhydroxid (1,87 g; 0,0466 mol) in 25 ml Wasser und 100 ml Methanol. Man hält dabei unter Rühren bei 20°C. Die Reaktionsmischung hält man unter Rühren 1 Stunde bei dieser Temperatur, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf und säuert mit konz. bis pH 1 an.

Man extrahiert mit 3 × 50 ml Diethylether, extrahiert die organische Phase mit 3 × 50 ml einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung, säuert die alkalische Lösung mit konz. HCl bis pH 1 an, extrahiert mit 3 × 50 ml Diethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält das Rohprodukt (8,3 g; Acidimetrische Bestimmung 92%; Ausbeute 81%).

Die HPLC-Analyse einer mit Diazomethan veresterten Probe zeigt, daß das Verhältnis der beiden Diastereomeren 13 und 14 87:13 beträgt.

¹H-NMR (CDCl₃-TMS), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,59 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,95 (t-ept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7 Hz); 2,55 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,42 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,88 (AB, 2H, J = 6,4 Hz); 7–7,4 (AA'BB', aromatische Protonen), 8,2 (s, 2H).

Diastereomer 14 (RRR), δ(ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz); 1,58 (d, 3H, J = 7,1 Hz); 1,95 (t-ept, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,4 Hz; J_{CH-CH₂} = 7 Hz); 2,55 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,42 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,8 (AB, 2H, J = 6,4 Hz); 7–7,44 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen); 8,2 (s, 2H).

Beispiel 34

Herstellung des (+)-2-(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-(6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisäure-dimethylesters

Eine Lösung von Triethylamin (4,45 g; 0,044 mol) in 10 ml Methylenchlorid gibt man tropfenweise während eines Zeitraumes von 5 Minuten zu einer Mischung von 2(R), 3(R)-Dihydroxy-butandisäure-dimethylester (L(+)-Weinsäuredimethylester) (44,5 g; 0,25 mol) und 90 ml Methylenchlorid, die auf –10°C gekühlt ist und gerührt wird. Dann gibt man tropfenweise während eines Zeitraumes von 20 Minuten eine Lösung von S(+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionylchlorid (5,0 g; 0,020 mol; hergestellt gemäß der japanischen Patentanmeldung 57/145841 [C.A. 98, 72492h]) in 25 ml Methylenchlorid zu.

Man gießt die Reaktionsmischung dann in 200 ml einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung, extrahiert mit 100 ml Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und trocknet über Natriumsulfat. Den Rückstand (5,5 g) erhält man, indem man das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abzieht. Den Rückstand kristallisiert man aus einer Mischung von Heptan und Diethylether (1:1, 165 ml). Man erhält das gewünschte Produkt (Diastereomer A, vergleiche Beispiel 3; 2,75 g) mit folgenden Eigenschaften)

IR (C = 5% in CHCl_3) 1750 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = +73,7^\circ$ (c = 1%, CHCl_3)

Schmp. = $77-79^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) (200 MHz), δ (ppm): 1,58 (d, 3H, J = 7,4 Hz); 3,07 (s, 3H); 3,31 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,96 (q, 1H, J = 7,4 Hz); 4,66 (dd, 1H, $J_{\text{CH-CH}} = 2,3\text{ Hz}$, $J_{\text{CH-OH}} = 7,4\text{ Hz}$); 5,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7–7,8 (6H, aromatisches System).

Eine Lösung von Brom (0,410 g; 2,65 mmol) in 3 ml 1,2-Dichlorethan gibt man während 15 Minuten zu einer Lösung des so erhaltenen Esters in 10 ml 1,2-Dichlorethan, das auf 0°C gekühlt ist. Man hält die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 0°C , gießt dann in 10 ml einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung, extrahiert mit 10 ml Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit $2 \times 20\text{ ml}$ Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel bei vermindertem Druck.

Den Rückstand (1,14 g) kristallisiert man aus Methanol. Man erhält (+)-2-(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-5-(brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butendisäure-dimethylester (0,889 g; 1,9 mmol; Ausbeute 74%), Schmp.: $124-126^\circ\text{C}$;

$[\alpha]_D^{20} = +61,4^\circ$ (c = 1%; CHCl_3).

Die physiko-chemischen Daten (Schmp., $[\alpha]_D^{20}$ und $^1\text{H-NMR}$ -200 MHz) entsprechen denen des im Beispiel 9 beschriebenen diastereomeren Esters C. Das Produkt ergibt nach Behandlung mit Palladium-auf-Kohle und Wasserstoff bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin das Diastereomer A.

Beispiel 35

Herstellung einer Mischung des Diastereomeren 7 und 8 von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Lösung von Brom (171 g; 1,68 mol) in 360 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man während 1 Stunde tropfenweise zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (200 g; 0,534 mol) in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff (man arbeitet dabei bei 0°C und unter Inertgasatmosphäre).

Man hält die Reaktionsmischung 2 Stunden bei 0°C , arbeitet wie im Beispiel 6 beschrieben auf, löst das so erhaltene Rohprodukt (351 g) in 2000 ml Methanol, gibt eine Lösung aus Natriumhydroxid (38,4 g; 0,96 mol) und 384 ml Wasser tropfenweise bei Raumtemperatur während 1 Stunde zu der erhaltenen Lösung, hält die Reaktionsmischung 20 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur und zieht das Methanol im Vakuum ab, wobei man das ursprüngliche Volumen der Lösung durch Zugabe von Wasser beibehält.

Den pH der wässrigen Lösung stellt man mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf 7 ein. Dann extrahiert man die Lösung mit Methylenchlorid und säuert die wässrige Lösung mit konz. HCl bis pH 1 an.

Man extrahiert mit $3 \times 250\text{ ml}$ Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält einen Rückstand, den man aus Methylenchlorid kristallisiert.

Man erhält eine Mischung der beiden Diastereomeren 7 und 8 von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 6(R)-dicarbonsäure (205 g; 0,407 mol; Ausbeute 76%) mit einem Verhältnis von 7:8 = 94,6.

Beispiel 36

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren 3 und 4 von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester mit einem Verhältnis 3:4 = 0:1 (1 g; 1,87 mmol), Zinkbromid (0,84 g; 3,75 mmol) und 1,2-Dichlorethan (12 ml) erhitzt man unter Rühren und Stickstoff 66 Stunden am Rückfluß (83°C).

Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur ab und gibt 5 ml Wasser zu. Man trennt die Phasen und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat.

Das Lösungsmittel zieht man im Vakuum ab und erhält einen Rückstand (0,9 g) zu dem man 10 ml Dioxan und 5 ml konz. HCl gibt.

Die Mischung erhitzt man unter Rühren 2 Stunden auf 70°C , verdünnt damit 10 ml Wasser und extrahiert mit 320 ml Diethylether.

Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält einen Rückstand, den man am Silikagel chromatographiert (Eluierungsmittel Hexan:Ethylether = 7:3). Man erhält 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,28 g; 0,9 mmol; Ausbeute 48%). Schmp. $166-167^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = +15,44^\circ$ (C = 0,5 CHCl_3)

Das Verhältnis der enantiomeren Säuren S(+)/R(-) beträgt 65:35.

Beispiel 37

Herstellung von 2-(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure-methylester aus 2-(1-(S)-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Eine Mischung aus reinem 2-(1-(S)-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (1,03 g, 1,93 mmol), Silberfluormethansulfonat (0,6 g; 2,31 mmol) und 5 ml Methanol erhitzt man 7 Stunden am Rückfluß. Man kühlt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, filtriert, gießt in Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und filtriert.

Nach Verdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man den optisch reinen 2-(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure-methylester mit Schmp. $94-95^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ (c = 0,5, CHCl_3)

Die $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)-Analyse, durchgeführt in CDCl_3 unter Verwendung eines optisch aktiven Verschiebungsreagens (Europium (III) Tris-[3-(Eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]), zeigt, daß das Produkt optisch rein ist.

Beispiel 38

Bromierung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Brom (0,32 g; 2 mmol) gibt man tropfenweise während 5 Minuten bei 15°C und unter Argon zu einer Suspension von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure (0,346 g; 1 mmol). Die Reaktionsmischung erhitzt man auf 40°C und hält 12 Stunden bei 40°C. Dann gießt man die Reaktionsmischung in eine 10%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung, extrahiert mit Diethylether, säuert die wässrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an, extrahiert mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man ein Rohprodukt, das nach Reinigung zu einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure mit einem Verhältnis 7:8 = 81:19 (bestimmt mittels ¹H-NMR) führt.

¹H-NMR (90 MHz, Aceton-d₆-TMS, δ(ppm)):

Diastereomer 7 (RRS): 1,70 (3H, d, J = 6,8 Hz); 4,03 (3H, s); 4,66 (q, 1H, J = 6,8 Hz); 4,95 (2H, ABq, Δν = 15,31, J = 6,9 Hz); 7,45–8, (m, 5H).

Diastereomer 8 (RRR): 1,70 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,66 (q, 1H, J = 6,8 Hz); 4,95 (2H, ABq, Δν = 14,46, J = 6,6 Hz); 7,45–8, (m, 5H).

Die ¹H-NMR- und HPLC-Untersuchungen des durch Veresterung mit Diazomethans erhaltenen Produkts bestätigen das gefundene Diastereomerenverhältnis.

Beispiel 39

Herstellung der Diastereomerenmischung von 2-(1-Iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Eine Lösung aus 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (0,935 g; 2,5 mmol) und Iodmonochlorid (0,81 g; 5 mmol) in 5 ml Dichlormethan hält man 24 Stunden bei 15°C unter Stickstoff. Die Reaktionsmischung gießt man in eine 10%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung und extrahiert mit weiterem Dichlormethan. Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit einer 5%igen wässrigen Natriumthiosulfatlösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und engt im Vakuum ein. Nach säulen-chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Silikagel, Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 7:3) erhält man die Diastereomerenmischung von 2-(1-Iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester 15 und 16 mit einem Verhältnis von 15:16 = 60:40 (bestimmt mittels ¹H-NMR).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm):

Diastereomer 15 (RRS): 1,80 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,44 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,58 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,95 (ABq, 2H, Δν = 20,7, J = 6 Hz); 7,8–8,0 (m, 6H).

Diastereomer 16 (RRR): 1,80 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,58 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,58 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,87 (ABq, 2H, Δν = 46,0, J = 6,8 Hz); 7,8–8,0 (m, 6H).

Beispiel 40

Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure aus einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Silbertrifluormethansulfonat (1,2 g; 4,8 mmol) gibt man unter Rühren und unter Argon bei 15°C zu einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R)-dicarbonsäure-dimethylester mit einem Verhältnis 60:40 (1,6 g; 3,2 mmol) in 20 ml 1,2-Dichlorethan. Die Reaktionsmischung hält man 3 Stunden im Dunklen bei 15°C. Dann filtriert man und gießt sie in Wasser. Die organische Schicht trennt man ab, wäscht mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und konzentriert im Vakuum.

Man löst den Rückstand in 5 ml Dioxan, gibt 5 ml konz. HCl, erhitzt die Mischung 2 Stunden auf 70°C, kühlt auf Raumtemperatur, gießt in Wasser und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und extrahiert mit einer 2%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung zurück. Die wässrige Phase macht man mit konz. HCl sauer und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert, engt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ein und enthält 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure mit Schmp. 154–155°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,02$ (c = 1, CHCl₃)

Mit dem Methylester führt man eine HPLC-Analyse wie im J. Pharm. Sci. 68, 112 (1979) beschrieben und eine H-NMR (200 MHz)-Analyse in CDCl₃ durch, wobei man ein optisch aktives Verschiebungsreagenz (Europium (III) Tris-[3-(Eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]) verwendet. Es ergibt sich ein Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 55:45.

Beispiel 41

Herstellung des 2-Ethyl-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters

Eine Mischung aus 1-(6-Hydroxy-2-naphthyl)-propan-1-on (25 g; 0,125 mol), 2(R),3(R)-Dihydroxybutandisäure-dimethylester (178 g; 1 mol, Trimethylorthoformiat (54 g, 0,51 mol) und Methansulfonsäure (0,84 g; 0,088 mol) erhitzt man unter Argon und Rühren 4 Stunden auf 70°C.

Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur ab, gießt sie in eine 10%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung (400 ml), extrahiert mit 4 × 50 ml Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit 3 × 150 ml Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und engt im Vakuum ein.

Die säulen-chromatographische Reinigung (Silikagel, Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 1:1) ergibt den reinen 2-Ethyl-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (17 g) als ein Öl.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm): 1,93 (t, 3H, J = 6,5 Hz); 2,10 (q, 2H, J = 6,5 Hz); 3,43 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,83 (ABq, 2H, Δν = 6,7, J = 6 Hz); 6,00 (s, 1H, OH); 7,07–7,85 (m, 6H).

Beispiel 42

Herstellung der Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester

Eine Lösung von Brom (5,12 g; 32 mmol) in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man während 10 Minuten tropfenweise unter Argon bei 15°C zu einer Lösung von 2-Ethyl-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (6 g,

16 mmol) in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff. Die Reaktionsmischung hält man 2 Stunden bei 15°C, gießt sie in 200 ml einer 5%igen wässrigen Natriumthiosulfatlösung, trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und engt im Vakuum ein.

Nach säulen-chromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Silikagel, Hexan:Diethylether = 1:1) erhält man eine Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (8 g; 15 mmol; Ausbeute 93%) als Feststoff.

Das Verhältnis der Diastereomeren 17:18 beträgt 90:10 (bestimmt durch ¹H-NMR und HPLC).

Schmp.: 116–117°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm):

Diastereomer 17 (RRS): 1,66 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,52 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,48 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,96 (ABq, 2H, Δν = 27,80, J = 6,1 Hz); 7,2–8,0 (m, 5H).

Diastereomer 18 (RRR): 1,62 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,56 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,48 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,90 (ABq, 2H, Δν = 35,44, J = 6,3 Hz); 7,2–8,0 (m, 5H).

Das Diastereomerenverhältnis 17 (RRS): 18 (RRR) = 90:10 wird bestätigt, indem man das Produkt in die Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester 3 und 4 gemäß dem folgenden Verfahren überführt:

Eine Mischung aus dem Produkt (0,52 g; 1 mmol), Kaliumcarbonat (1,38 g; 10 mmol), Methyljodid (0,426 g; 3 mmol) und Aceton (10 ml) rührt man 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert die Reaktionsmischung und engt im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand ist eine Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R)-dicarbonsäure-dimethylester mit einem Verhältnis 3(RRS): 4(RRR) = 90:10 (durch ¹H-NMR und HPLC bestimmt).

Beispiel 43

Herstellung von 2-(5-Brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung der Diastereomeren 17 und 18 im Verhältnis 90:10 (vergleiche Beispiel 42) (0,57 g; 11 mmol), Natriumhydroxid (0,132 g; 33 mmol) und 20 ml Wasser erhitzt man 2 Stunden auf 60°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur, macht mit konz. HCl bis pH 1 sauer und extrahiert mit Diethylether.

Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und reinigt den so erhaltenen Rückstand chromatographisch an Silikagel, wobei man reine 2-(5-Brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propionsäure erhält.

Auf Basis der ¹H-NMR-Analyse (beschrieben im Beispiel 4) beträgt das Verhältnis von S zu R Enantiomer 90:10.

Beispiel 44

Herstellung der 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure

Eine Mischung der Diastereomeren 17 und 18 im Verhältnis 90:10 (vergleiche Beispiel 42) (5,6 g; 0,0108 mol), 52 ml Wasser, 30 ml Methanol und 11,5 ml einer 10%igen (Gew./v.) wässrigen Natriumhydroxidlösung rührt man 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung macht man dann mit konz. HCl bis pH 1 sauer und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Diastereomeren 19 und 20 (4,8 g; 0,0098 mol, Ausbeute 90%) mit einem Verhältnis 19:20 = 92:8.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm):

Diastereomer 19 (RRS):

1,66 (d, 3H, J = 7 Hz); 4,63 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,93 (ABq, 2H, Δν = 16,42, J = 6,5 Hz); 7,23–8,15 (m, 5H); 8,27 (1H, breit).

Beispiel 45

Herstellung der 2-(5-Brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propionsäure

Eine Mischung der diastereomeren 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäuren 19 und 20 (1,76 g; 3,6 mmol) mit dem Verhältnis 19:20 = 92:8 (vergleiche Beispiel 44), Natriumbicarbonat (2,4 g; 28 mmol) und 50 ml Wasser erhitzt man 4 Stunden am Rückfluß unter Rühren. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur, säuert mit 6N HCl bis pH 1 an und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, wobei man ein Rohprodukt erhält, zu dem man 17 ml Dimethoxyethan und 17 ml 12N HCl gibt. Die Reaktionsmischung erhitzt man unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß, kühlt und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt das Lösungsmittel im Vakuum ein und erhält einen Rückstand, den man an Silikagel (Eluierungsmittel Diethylether:Hexan 7:3) chromatographiert. Auf diese Weise erhält man die reine Säure [α]_D²⁰ = +42,3 (C = 1 in Aceton).

Eine Probe verestert man Diazomethan. Den Methylester analysiert man mittels ¹H-NMR (200 MHz), wobei man ein optisch aktives Verschiebungsreagenz verwendet. Das Verhältnis der enantiomeren Säuren (+)S/(–)R beträgt 98:2.

Beispiel 46

Eine Lösung aus Silbertetrafluorborat (0,6 g; 3,08 mmol) in 4 ml 1,2-Dichlorethan gibt man tropfenweise zu einer Mischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (Diastereomer 3: Diastereomer 4 = 94:6, Verhältnis bestimmt mittels HPLC) (1,33 g; 2,5 mmol) und 10 ml 1,2-Dichlorethan rührt man bei 15°C.

Nach 73 Stunden gießt man die Reaktionsmischung in 20 ml Wasser, filtriert durch Celite, wäscht das Filtrat mit 10 ml Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit 2 × 20 ml Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand (0,95 g), bei dem die Diastereomeren C und D des Esters im Verhältnis C:D = 79:21 vorhanden sind, bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse bei 60 MHz.

Bei einem parallel durchgeführten analogen Test, bei dem Wasser (0,1 g; 6 mmol) vor der Zugabe des Natriumtetrafluorborats zu der Reaktionsmischung gegeben worden war, beträgt das Diastereomerenverhältnis nach 73 Stunden C:D = 94:6.

Beispiel 47

Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-butan-1-on

3-Methyl-butyrylchlorid (128,6 g; 1,07 mol) gibt man unter Rühren und Inertgasatmosphäre zu einer auf -5°C gekühlten Suspension von Aluminiumchlorid (153,8 g; 1,15 mol) in 200 ml Methylenchlorid. Nach beendeter Zugabe erhitzt man die Mischung auf $+20^{\circ}\text{C}$ und gibt während 15 Minuten Chlorbenzol (100 g; 0,89 mol) zu. Die Reaktionsmischung erhitzt man 7 Stunden auf $+45^{\circ}\text{C}$, kühlt auf Raumtemperatur ab und gießt unter Rühren in konz. HCl (200 ml) und Eis (1500 g). Die wäßrige Phase extrahiert man mit 3×300 ml Methylenchlorid, wäscht die organischen Extrakte mit 3×700 ml einer 1%igen Natriumhydroxidlösung und 3×700 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das organische Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält einen Rückstand (161 g), der nach Kristallisation aus 100 ml n-Hexan 1-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-butan-1-on (121,5 g; 0,62 mol; Ausbeute 69,4%) ergibt.

Schmp.: $39-40^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol) = $1680 - 1700\text{ cm}^{-1}$ (Streck- $\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -TMS) (90 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 0,97 (d, 6H, J = 6,7 Hz); 2,27 (m, 1H, $J_{\text{CH}-\text{CH}_3}$ = 6,7 Hz); 2,77 (Teil AB eines ABX-Systems, 2H); 7,3-7,9 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Beispiel 48

Herstellung des 2-(4-Chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters

Eine Mischung aus 1-(4-Chlorphenyl)-3-methyl-butan-1-on (40,0 g; 0,204 mol), 2(R),3(R)-Dihydroxybutandisäure-dimethylester (72,4 g; 0,407 mol) und Trimethylorthoformiat (43,1 g; 0,406 mol) erhitzt man solange, bis man eine vollständige Lösung (60°C) erhält. Man gibt Methansulfonsäure (1,4 g; 0,015 mol) zu der Lösung, die man dann auf 75°C erhitzt.

Nach 3stündiger Reaktionsdauer kühlt man die Mischung auf Raumtemperatur ab, gießt unter heftigem Rühren in 250 ml einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung, extrahiert die wäßrige Phase mit 2×250 ml Methylenchlorid, wäscht die organischen Extrakte mit 2×400 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab.

Den erhaltenen Rückstand (68,7 g) chromatographiert man an Silikagel (Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 8:2). Man erhält 2-(4-Chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (41 g; 0,115 mol; Ausbeute 56,4%).

Schmp. = 40°C

$[\alpha]_D^{20} = +21,6$ (c = 1%, CHCl_3)

IR (Nujol) = $1770-1740\text{ cm}^{-1}$ (Streck- $\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3 -TMS), $\delta(\text{ppm})$: 0,87 (d, 6H, J = 6,9 Hz); 1,67 (m, 1H, $J_{\text{CH}-\text{CH}_3}$ = 6,9 Hz); 1,86 (Teil AB eines ABX-Systems, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,74 (ABq, 2H, J = 6,0 Hz); 7,2-7,4 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Beispiel 49

Herstellung des 2-(1-Brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylesters

Eine Lösung von Brom (8,06 g; 0,05 mol) in 18 ml 1,2-Dichlorethan gibt man während 1 Stunde und 15 Minuten zu einer Lösung aus 2-(4-Chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (18,0 g; 0,05 mol) in 180 ml 1,2-Dichlorethan, zu der zuvor Methansulfonsäure (3,6 g; 0,038 mol) zugegeben worden war. Die Reaktionsmischung hält man unter Rühren und Inertgasatmosphäre bei $+15^{\circ}\text{C}$. Nach 1 Stunde bei 15°C gießt man die Mischung unter heftigem Rühren in 400 ml einer 10%igen Natriumcarbonatlösung, extrahiert mit 2×250 ml Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit 2×400 ml Wasser und trocknet über Natriumsulfat.

Nach Abziehen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand (20,5 g), der die beiden Diastereomeren von 2-(1-Brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester enthält, die hier mit 21 und 22 bezeichnet sind, und zwar im Verhältnis 21:22 = 97:3 (Verhältnis bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-Analyse und bestätigt mittels HPLC-Analyse).

Durch Kristallisierung aus 60 ml n-Hexan erhält man das Diastereomer 21 (13,6 g; 0,031 mol, Ausbeute 62,5%), das gemäß

$^1\text{H-NMR}$ -Analyse (300 MHz) rein ist.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3 -TMS)

Diastereomer 21 (RRS): 0,93 (d, 3H, J = 6,9 Hz); 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 1,70 (m, 1H, $J_{\text{CH}-\text{CH}}$ = 1,8 Hz; $J_{\text{CH}-\text{CH}_3}$ = 6,9 Hz); 3,59 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,28 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 4,87 (ABq, 2H, J = 6,2 Hz); 7,3-7,5 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Die HPLC-Analyse führt man bei folgenden Bedingungen durch:

Hewlett Packard Instrument Mod. 1090 mit variablem UV-Detektor mit variabler UV-Wellenlänge (Mod. 1040 DAD).

Analysenbedingungen:

- Brownlee-Säule LABS RP 8 (5μ) Kugeln, 250 ml $\times$ 4,6 mm (Innendurchmesser)
- Lösungsmittel A: Bidestilliertes Wasser
- Lösungsmittel B: Methanol
- Fluß: 1,7 ml/min
- Prozentsatz an Lösungsmittel B: 63%
- Säulentemperatur: 40°C
- Wellenlänge (λ): 230 nm
- Injektion 5μ einer Lösung, die 0,5 mg/ml des Produkts in Methanol enthält

Retentionszeit:

Diastereomer 21 = 11,71 min

Diastereomer 22 = 12,85 min

Beispiel 50

Herstellung des 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisäure-dimethylesters

Eine Lösung von Silbertetrafluorborat (1,6 g; 8,2 mmol) in 15 ml 1,2-Dichlorethan gibt man in 20 Minuten zu einer Mischung aus 2-(1-Brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (Diastereomer 21) (3 g; 6,9 mmol), 0,2 g Wasser und 18 ml 1,2-Dichlorethan bei 20°C. Die Reaktionsmischung erhitzt man 7 Stunden auf 50°C, kühlt auf 20°C ab und gießt in 50 ml Wasser. Die Mischung filtriert man durch Celite und wäscht das Präzipitat mit 30 ml Dichlormethan. Die organische Phase trennt man ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Silikagel; Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 1:1) des Rohprodukts (2,3 g) erhält man den reinen diastereomeren 2-(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisäure-dimethylester K (1,95 g; 5,2 mmol, Ausbeute 75,9%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm): 0,68 (d, 3H, J_{CH-CH₃} = 6,9 Hz); 1,06 (d, 3H, J = 6,2 Hz); 2,33 (m, 1H, J_{CH-CH} = 10,6 Hz; J_{CH-CH} = 6,9 Hz, J_{CH-CH₃} = 6,2 Hz); 3,22 (d, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,95 Hz); 3,24 (d, 1H, J = 10,6 Hz); 3,30 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,63 (dd, 1H, J_{CH-CH} = 2,6 Hz); 5,36 (d, 1H, J_{CH-CH} = 2,6 Hz); 7,21–7,28 (AA'BB', aromatische Protonen).

Beispiel 51

Herstellung von 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisäure

Eine Mischung aus 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisäure-dimethylester (Diastereomer K) (1 g; 2,6 mmol), 18,3 ml 1,2-Dimethoxyethan und 18,3 ml konz. HCl erhitzt man unter Rühren 1 Stunde auf 70°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur ab, gießt in 50 ml Wasser und extrahiert mit 2 × 50 ml Dichlormethan. Die organische Phase wäscht man mit 4 × 50 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung, säuert die wäßrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 × 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein.

Man kristallisiert den Rückstand (0,8 g) und erhält reine 2(R)-Hydroxy-3(R)-[2-(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisäure (0,4 g) (Diastereomer L).

Schmp. 173–175°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm):

Diastereomer L (RRS): 0,56 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 0,94 (d, 3H, J = 6,5 Hz); 2,20 (m, 1H, J_{CH-CH₃} = 6,7 Hz, J_{CH-CH₃} = 10,4 Hz); 3,16 (d, 1H, J = 10,4 Hz); 4,65 (d, 1H, J_{CH-CH} = 2,1 Hz); 5,33 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,00–7,27 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Die mit dem entsprechenden, durch Umsetzung mit Diazomethan erhaltenen Dimethylester durchgeführte ¹H-NMR-Analyse zeigt, daß nur das Diastereomer K (RRS) vorhanden ist.

Beispiel 52

Herstellung von (+)-2(S)-(4-Chlorphenyl)-3-methylbutansäure

Eine Mischung aus dem Diastereomer K (0,9 g; 2,3 mmol), 16 ml 1,4-Dioxan und 16 ml konz. HCl erhitzt man unter Rühren 18 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit 30 ml Wasser, extrahiert mit 3 × 20 ml Dichlormethan, extrahiert die organische Phase mit 5 × 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung, säuert die wäßrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 5 × 10 ml Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.

Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Silikagel; Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 80:20) des Rohprodukts (0,2 g) erhält man reine 2(S)-(4-Chlorphenyl)-3-methylbutansäure.

[α]_D²⁰ = +38,6° (c = 1%, Chloroform)

Beispiel 53

Herstellung von 2-(1(S)-Brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure

Eine Lösung des Diastereomer 21 (10 g; 23 mmol) in 10 ml Dichlormethan gibt man tropfenweise während 15 Minuten zu einer Lösung von Natriumhydroxid (2 g; 50,6 mmol) in 25 ml Wasser und 100 ml Methanol von 20°C. Die Reaktionsmischung hält man 1 Stunde bei 20°C und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck. Dann gibt man 100 ml Wasser zu. Die so erhaltene Lösung säuert man mit konz. HCl bis pH 1 an, extrahiert mit 3 × 75 ml Diethylether, extrahiert die organische Phase mit 3 × 75 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung, säuert die wäßrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 × 75 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält 2-(1(S)-Brom-2-methyl-propyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-di-carbonsäure (Diastereomer 23) (7,2 g; 19,8 mmol, Ausbeute 86%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm):

Diastereomer 23 (RRS): 0,92 (d, 3H, J = 6,6 Hz); 0,98 (d, 3H, J = 6,2 Hz); 1,58 (m, 1H, J_{CH-CH} = 1,8 Hz, J_{CH-CH₃} = 6,6 Hz, J_{CH-CH} = 6,2 Hz); 4,37 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 4,86 (ABq, 2H, J = 6,2 Hz); 7,36–7,46 (AA'BB', 4H, aromatische Protonen).

Eine HPLC-Analyse, die mit einer durch Umsetzung mit Diazomethan erhaltenen entsprechenden Dimethylesterprobe (Diastereomer 21) durchgeführt wurde, zeigt die Gegenwart eines Diastereomers.

Beispiel 54

Herstellung von 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid

Eine Mischung aus 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester (0,36 g; 25 mmol), 25 ml Diethylamin und 20 ml Wasser hält man unter Rühren 15 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösungsmittel entfernt man bei Raumtemperatur und vermindertem Druck, gibt 50 ml Diethylether zu dem Rückstand und erhitzt die Mischung 1 Stunde am Rückfluß. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab, filtriert und trocknet das Filtrat bei vermindertem Druck. Man erhält so 2-Ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid (11 g; 24 mmol; Ausbeute 96%).

Schmp. 108–112°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS), δ(ppm): 0,83 (t, 3H, J = 7 Hz); 1,11 (t, 12H, J = 7 Hz); 2,00 (q, 2H, J = 7 Hz); 2,79 (q, 8H, J = 7 Hz); 3,83 (s, 3H); 4,32 (2H, ABq, Δν = 17,8, J = 8 Hz); 6,9–7,8 (6H, aromatische Protonen).

Beispiel 55

Herstellung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid

Eine Mischung der beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester 3 und 4 mit einem Verhältnis 3:4 = 9:1 (6,65 g; 12,5 mmol), 27,5 ml Diethylamin und 20 ml Wasser rührt man 25 Stunden bei Raumtemperatur. Man entfernt die Lösungsmittel bei vermindertem Druck, gibt 50 ml Diethylether zum Rückstand, filtriert unlösliche Bestandteile ab, wäscht mit Diethylether und trocknet bei vermindertem Druck. Man erhält die Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid 24 und 25 (6,75 g; 11 mmol, Ausbeute 88%), mit einem Verhältnis 24:25 = 9:1 (bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 -TMS), δ (ppm):

Diastereomer 24 (RRS): 1,06 (t, 12H, J = 7 Hz); 1,69 (d, 3H, J = 7 Hz); 2,76 (q, 8H, J = 8 Hz); 4,00 (s, 3H); 4,55 (2H, ABq, $\Delta\nu$ = 35,1, J = 8 Hz); 4,54 (q, 2H, J = 7 Hz); 7,2-8,2 (5H, aromatische Protonen).

Beispiel 56

Herstellung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dinatriumsalz

Eine Mischung der beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester 3 und 4 mit einem Verhältnis 3:4 = 9:1 (6,65 g; 12,5 mmol), Natriumhydroxid (1 g; 25 mmol), 10 ml Dimethoxyethan und 10 ml Wasser rührt man 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung verdünnt man mit Wasser, extrahiert mit Diethylether, engt die wäßrige Phase bei vermindertem Druck ein und erhält die Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure-dinatriumsalz 26 und 27 (11,5 mmol; Ausbeute 92%) mit einem Verhältnis 26:27 = 9:1 (bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz).

Beispiel 57

Herstellung von (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure aus einer Diastereomerenmischung von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 und 8 mit einem Verhältnis 7:8 = 93:7

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 und 8 mit einem Verhältnis 7:8 = 93:7 (9,3 g; 18,45 mmol) und einer wäßrigen Lösung (110 ml), die man durch Auflösen von 26,1 K_2HPO_4 und 5,7 g KH_2PO_4 in 384 ml Wasser erhält, erhitzt man 21 Stunden unter Rühren auf 100°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,2) ab, säuert mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 $\times$ 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält einen Rest, der aus 2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (4,33 g; 14,02 mmol; Ausbeute 76%) und dem eingesetzten Diastereomer 7 (1,3 g) besteht (bestimmt mit Hilfe einer GLC-Analyse, die mit einer mit Diazomethan behandelten Probe durchgeführt wurde).

Nach säulen-chromatographischer Reinigung (Silikagel; Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 7:3) des rohen Reaktionsprodukts erhält man reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (4,22 g; 13,66 mmol; Ausbeute 74%) in einem 97%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp.: 168–170°C

$[\alpha]_D^{20} = +40,8$ (c = 0,5%, Chloroform)

Die gemäß J. Pharm. Sci. 68, 112 (1979) durchgeführte HPLC-Analyse zeigt ein Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 98,5:1,5. Das Enantiomerenverhältnis wurde mit $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (200 MHz) bestätigt, die in CDCl_3 unter Verwendung eines optisch aktiven Verschiebungsreagens (Europium (III) tris-[3-(Eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]) mit dem durch Behandeln einer Probe der Säure mit Diazomethan erhaltenen entsprechenden Methylester durchgeführt wurde.

Beispiel 58

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 und 8 mit einem Verhältnis 7:8 = 93:7 (2,27 g; 4,5 mmol) und einer wäßrigen Lösung (31,5 ml), die man durch Auflösen von 26,1 g K_2HPO_4 und 5,7 g KH_2PO_4 in 384 ml Wasser herstellt, erhitzt man 42 Stunden unter Rühren auf 100°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,2) und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,32 g, 4,2 mmol; Ausbeute 93%) in einem 97%igen enantiomeren Überschuß. Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 98,5:1,5 wird mittels HPLC und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestätigt (ausgeführt wie im Beispiel 57 beschrieben).

Beispiel 59

Herstellung der reinen 2-(1(S)-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure (Diastereomer 7)

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 und 8 mit einem Verhältnis 7 (RRS):8(RRR) = 94:6 (134,42 g; 0,266 mol) und einer wäßrigen Lösung (1726 ml), die man durch Auflösen von 174 g K_2HPO_4 und 38 g KH_2PO_4 in 2000 ml Wasser herstellt, erhitzt man 14 Stunden unter Rühren auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (saurer pH) ab, säuert mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 $\times$ 150 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und erhält einen Rückstand, den man im Vakuum 12 Stunden bei 80°C trocknet. Eine Lösung aus 1 ml Methansulfonsäure und 2000 ml Methanol gibt man zu dem so erhaltenen Rückstand (118 g). Die Lösung erhitzt man 2 Stunden am Rückfluß, kühlt auf Raumtemperatur, neutralisiert mit Natriumbicarbonat, zieht das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab und gibt 1000 ml zu dem Rückstand. Die Lösung extrahiert man mit 2 $\times$ 500 ml Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, konzentriert im Vakuum und reinigt den Rückstand säulen-chromatographisch (Silikagel; Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 8:2). Man erhält reinen

2-(1(S)-Bromomethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-dimethylester 3 (56 g; 0,105 mol).

Eine Lösung aus Natriumhydroxid (5,32 g; 0,133 mol) in 70 ml Wasser gibt man tropfenweise während 1 Stunde unter Rühren zu einer Lösung aus dem Diastereomer 3 (35,4 g; 0,0665 mol) in 250 ml Methanol bei 20°C. Die Reaktionsmischung hält man 2 Stunden bei 20°C, zieht dann das Methanol bei vermindertem Druck ab, wobei man das ursprüngliche Volumen der Lösung durch Zugabe von Wasser aufrechterhält, extrahiert die so erhaltene wäßrige Lösung mit Dichlormethan, säuert mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 × 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Nach Kristallisierung des Rückstandes aus Dichlormethan erhält man reine 2-(1(S)-Bromomethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarbonsäure (Diastereomer 7).

Schmp. = 184–186°C

$[\alpha]_D^{20} = +39,73^\circ$ (c = 1 %, Aceton)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 Esadeuteroacetone-TMS), δ (ppm): 1,68 (d, -H, J=7 Hz); 4,03 (s, 3H); 4,66 (q, 1H, J=7 Hz); 4,95 (2H, ABq, $\Delta\nu = 34,67$ Hz, J = 6,5 Hz); 7,46–8,18 (m, 5H, aromatische Protonen).

Beispiel 60

Herstellung von (+)-2(S)-[4-(2-Methylpropyl)-phenyl]-propionsäure

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromomethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 13 und 14 mit dem Verhältnis 13:14 = 87:13 (3,29 g; 8,2 mmol) gibt man zu 49 ml eine wäßrigen Lösung aus 4,26 g K_2HPO_4 und 0,93 g KH_2PO_4 . Die Lösung (pH 6,6) erhitzt man 68 Stunden unter Rühren auf 100°C, kühlt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur (pH 5,5) ab, verdünnt mit 100 ml Wasser, säuert mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 × 40 ml Diethylether. Die organische Phase extrahiert man dann mit einer 10%igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung (6 × 40 ml). Die vereinigten wäßrigen Extrakte säuert man mit konz. HCl bis pH 1 an und extrahiert mit 3 × 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Reinigung mittels Säulen-Chromatographie (Silikagel; Eluierungsmittel Hexan:Diethylether = 8:2) erhält man rohe 2-[4-(2-Methylpropyl)-phenyl]-propionsäure (0,28 g).

$[\alpha]_D^{20} = +47,9^\circ$ (c = 1 %, Ethanol 95 %)

Beispiel 61

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromomethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 13 und 14 mit einem Verhältnis 13:14 = 87:13 (3,29 g; 8,2 mmol) gibt man zu einer wäßrigen Lösung (115 ml) von KH_2PO_4 (16,4 g) und NaOH (0,82 g). Die Lösung (pH 5) erhitzt man 90 Stunden unter Rühren auf 100°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 3,5) ab und arbeitet wie im Beispiel 60 beschrieben auf. Man erhält reine 2-[4-(2-Methoxypropyl)-phenyl]-propionsäure (0,66 g).

$[\alpha]_D^{20} = +48,8^\circ$ (c = 1 %, Ethanol 95 %)

Beispiel 62

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromomethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 und 8 mit einem Verhältnis 7:8 = 94:6 (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu einer wäßrigen Lösung (70 ml) aus 10 g KH_2PO_4 und 1,4 g NaOH. Die Lösung (pH 6) erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 6,0) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,3 g; 4,2 mmol, Ausbeute 84 %) in einem 90%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp. = 168–170°C

$[\alpha]_D^{20} = +37,85^\circ$ (c = 0,5 %, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 95:5 wird mittels HPLC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt, durchgeführt wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 63

Das reine Diastereomer 2-(1(S)-Bromomethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure 7 (2,52 g, 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 1,4 g NaOH. Die Lösung (pH 6) erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 5,9) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,02 g; 3,3 mmol; Ausbeute 66 %) in einem 98%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp. 168–170°C

$[\alpha]_D^{20} = +40,74^\circ$ (c = 0,5 %, Chloroform).

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 99:1 bestimmt man mittels HPLC und $^1\text{H-NMR}$, durchgeführt wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 64

Vergleichsbeispiel bei einem pH höher als 7

Das reine Diastereomer 7 (RRS) (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 2,5 g NaOH. Die Lösung (pH 7,2) erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 7,0) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,88 g; 2,85 mmol, Ausbeute 57 %) in einem 78%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp. 166–168°C

$[\alpha]_D^{20} 32,58^\circ$ (c = 0,5 %, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 89:11 bestimmt man mittels HPLC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse, durchgeführt wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 65

Vergleichsbeispiel bei einem pH größer als 7,5

Das reine Diastereomer 7 (RRS) (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 3 g NaOH. Die Lösung (pH 7,65) erhält man 50 Stunden auf 90°. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 7,5) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,03 g; 3,33 mmol; Ausbeute 67%) in einem 74%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp.: 164–168°C

$[\alpha]_D^{20} = +31,20^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 87:13 bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 66

Eine Mischung aus beiden Distereomeren 7 (RRS) und 8 (RRR) mit einem Verhältnis 7:8 = 94:6 (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 0,5 g NaOH. Die Lösung (pH 5,1) erhitzt man 52 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,2) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält optisch reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,27 g; 4,11 mmol; Ausbeute 82%).

Schmp.: 167–169°C

$[\alpha]_D^{20} = +42,2^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Die optische Reinheit bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 67

Das reine Diastereomer 7 (RRS) (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 0,5 g NaOH. Die Lösung (pH 5,15) erhitzt man 52 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,2) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält optisch reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,30 g; 4,20 mmol; Ausbeute 84%).

Schmp.: 168–170°C

$[\alpha]_D^{20} = +42,2^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Die optische Reinheit bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 68

Das reine Diastereomer 7 (RRS) (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 35 ml einer wäßrigen Lösung, die man durch Auflösen von 26,1 g K_2HPO_4 und 5,7 g KH_2PO_4 in 384 ml Wasser herstellt. Die Lösung erhitzt man 55 Stunden auf 100°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,1) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält optisch reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (1,3 g; 4,2 mmol; Ausbeute 84%).

Schmp.: 168–170°C

$[\alpha]_D^{20} = +42,23^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Die optische Reinheit bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 69

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren 7 (RRS) und 8 (RRR) mit einem Verhältnis 7:8 = 93:7 (2,52 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 . Die Lösung (pH 4,2) erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 3,2) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,65 g; 2,10 mmol; Ausbeute 42%) in einem 94%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp.: 164–165°C

$[\alpha]_D^{20} = +40,08^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 97:3 bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 70

Eine Lösung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid 24 (RRS) und 25 (RRR) mit einem Verhältnis 24:25 = 9:1 (2,93 g; 5 mmol) in 70 ml Wasser erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 5,6) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,58 g) in einem 98%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp.: 164–165°C

$[\alpha]_D^{20} = +41,74^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 99:1 bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 71

Eine Mischung aus den beiden Diastereomeren von 2-(1-Bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarbonsäure-N,N,N',N'-tetraethylamid 24 (RRS) und 25 (RRR) mit einem Verhältnis 24:25 = 9:1 (2,93 g; 5 mmol) gibt man zu 70 ml einer wäßrigen Lösung von 10 g KH_2PO_4 und 0,5 g NaOH. Die Lösung (pH 5,7) erhitzt man 50 Stunden auf 90°C. Die Reaktionsmischung kühlt man auf Raumtemperatur (pH 4,2) ab und arbeitet wie im Beispiel 57 beschrieben auf. Man erhält reine (+)-2(S)-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (0,54 g) in einem 98%igen enantiomeren Überschuß.

Schmp.: 166–168°C

$[\alpha]_D^{20} = 41,86^\circ$ (c = 0,5%, Chloroform)

Das Enantiomerenverhältnis S(+):R(–) = 99:1 bestimmt man mittels HPLC- und ^1H -NMR-Analyse wie im Beispiel 57 beschrieben.