



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1498/85

(51) Int.Cl.5

C 07 C 59/64

(22) Indleveringsdag: 02 apr 1985

C 07 C 69/612

(41) Alm. tilgængelig: 07 okt 1985

C 07 C 69/734

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

C 07 D 317/32

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 apr 1984 IT 7204/84 06 aug 1984 IT 7206/84 06 aug 1984 IT 7207/84

(71) Ansøger: \*ZAMBON S.P.A.; Via Cappuccini 40; Vicenza, IT

(72) Opfinder: Claudio \*Giordano; IT, Graziano \*Castaldi; IT, Fulvio \*Uggeri; IT, Silvia \*Cavicchioli; IT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang &amp; Boutard A/S

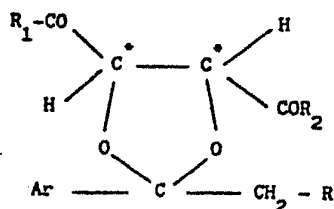
## (54) Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive alfa-arylalkansyrer

## (56) Fremdragne publikationer

## (57) Sammendrag:

1498-85

Optisk aktive  $\alpha$ -arylalkansyrer fremstilles ved, at  
a) det alifatiske carbonatom  $\alpha$  i en ketal med formlen



hvor

Ar er eventuelt substitueret aryl,

R er alkyl,

$R_1$  og  $R_2$  er hydroxy,  $O^-M^+$ ,  $OR_3$  eller  $NR_4R_5$ ,

hvor  $R_3$  er alkyl, cycloalkylphenyl eller benzyl,  $M^+$

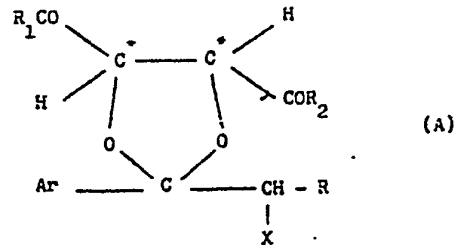
er kationen af et alkalimetall,  $R_4$  og  $R_5$ , der kan være

ens eller forskellige, er H, alkyl, cycloalkyl eller

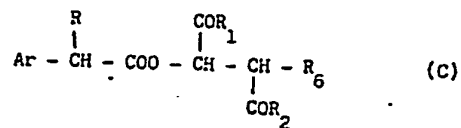
$-(CH_2)_n-CH_2OH$ , hvor n er 1, 2 eller 3, eller  $R_4$  og  $R_5$  sammen er  $-(CH_2)_m-$ , hvor m er 4 eller 5, eller en  $CH_2-$

$\text{CH}_2\text{-R}_7\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -gruppe, hvor  $\text{R}_7$  er O, NH eller N-alkyl, og carbonatomer mærket med en stjerne begge samtidig har R- eller S-konfiguration halogeneres til den tilsvarende ketalgruppe, idet reaktionen er diastereoselektiv, hvorefter

b) halogenketalen med formlen



hvor  $\text{X}$  er halogen, omlægges til en  $\alpha$ -aryllalkansyre i et enkelt trin eller i to efter hinanden følgende trin ved hjælp af en ester med formlen



hvor  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  har de ovenfor angivne betydninger, og  $\text{R}_6$  er OH, Cl, Br, I eller acyl. Omlægningstrinnet b og forbindelserne (A) og (C) er hidtil ukendte.

Forbindelserne (C) udviser en farmakologisk aktivitet analog med de tilsvarende  $\alpha$ -aryllalkansyrer.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive  $\alpha$ -arylkansyrer med den i krav 1's indledning angivne formel I. Specielt angår opfindelsen en total enantio-selektiv fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive  $\alpha$ -arylkansyrer, 5 der omfatter de to hovedtrin: en stereoselektiv halogenering af hidtil ukendte chirale (optisk aktive) ketalder og en stereoselektiv omlejring af de således fremstillede forbindelser.

10  $\alpha$ -Arylkansyrerne udgør en meget stor gruppe forbindelser, af hvilke adskillige har fået betydelig kommerciel interesse inden for de senere år som anti-inflammatoriske og analgetiske lægemidler.

Disse omfatter 2-(4-isobutylphenyl)-propionsyre kendt 15 som Ibuprofen, 2-(3-phenoxyphenyl)propionsyre kendt som Fenoprofener 2-(2-fluor-4-diphenyl)propionsyre kendt som Fluorbiprofen 2-[4-(2-thienylcarbonyl)phenyl]-propionsyre kendt som Suprofen, 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre, af hvilken den (S) isomere er kendt som 20 Naxprofen og andre forbindelser.

En anden gruppe  $\alpha$ -arylkansyrer er velkendte som mellemprodukter ved fremstillingen af pyrethroidinsecticider. Disse omfatter 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre og 2-(4-difluormethoxyphenyl)-3-methylsmørsyre.

25 En hel række  $\alpha$ -arylkansyrer eksisterer som en blanding af optisk aktive isomere.

Meget ofte er en udpræget højere biologisk aktivitet associeret med en enantiomer, der således er betydelig vigtigere end den anden enantiomere set ud fra et industrielt synspunkt. 30

Et særligt vigtigt eksempel er 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre, hvor den (S)-isomere (Naproxen) er i besiddelse af farmakologiske egenskaber, der er betydelig bedre end den (R)-isomeres egenskaber og end den racemiske blandings egenskaber, således at det i praksis kun er den (S)-isomere, der anvendes som farmaceutisk lægemiddel.

Blandt de mange metoder til at fremstille  $\alpha$ -aryllalkansyrer, der er beskrevet i litteraturen i de senere år, er de mest interessante de, der anvender omlejring af aryl-alkyl-ketaler, der er funktionaliseret ved alkylstillingen  $\alpha$  til ketalen. Sådanne metoder er beskrevet i europæiske patentansøgninger nr. 34871 (Blaschim), 35305 (Blaschim), 48136 (Sagami), 64394 (Syntex), 89711 (Blaschim), og 101124 (Zambon), og i italiensk patentansøgninger numrene 21841 A/82 (Blaschim og CNR), 22760 A/82 (Zambon) og 19438 A/84 (Zambon), og i J. Chem. Soc., Perkin I, 11, 2575 (1982).

Alle disse metoder fører til racemiske blandinger af de to optiske isomere.

Optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyrer kan fremstilles ved at skille den enantiomere fra den opnåede racemiske blanding under anvendelse af ovennævnte metoder (f.eks. ved at anvende optisk aktive baser), eller ved at anvende en af omlejringerne til optisk aktive ketaler, der er blevet fremstillet forud og isoleret som beskrevet f.eks. i europæisk patentansøgning nr. 67698 (Sagami) og i nr. 81993 (Syntex).

Imidlertid er fremstillingen af de optisk aktive ketaler beskrevet i disse europæiske patentansøgninger meget arbejdskrævende og kostbare, og de indebærer også fremstillinger af mellemprodukter ved udviklede metoder

med lave udbytter, og de er derfor ikke velegnede til industriel fremstilling.

Opløsningen af  $\alpha$ -aryllalkansyrer fra den racemiske blanding på almindelig måde, dvs. under anvendelse af optisk aktive baser, har den ulempe der er fælles for alle disse metoder: materialeomkostninger, besværlig fremstilling og specielt udstyr til udvindelse og racemisering af den uønskede optiske isomere.

Det er derfor vigtigt at være i besiddelse af en stereoselektiv metode til fremstilling af den ønskede isomer direkte. En sådan metode undgår nødvendigheden af efterfølgende opløsning af de d- og l-isomere under anvendelse af optisk aktive baser som f.eks. cinchonidin, brucin,  $\alpha$ -phenylethylamin eller N-methylglucamin.

Undgåelsen af opløsningstrinnene bevirker betydelige besparelser både med hensyn til materialeomkostninger og med hensyn til håndtering og udstyr. Besparelserne kan være særlig signifikante med hensyn til forbindelser, der er anerkendt til farmaceutisk anvendelse som en i det væsentlige ren, optisk aktiv isomer som f.eks. S(+)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre (Naproxen) eller en precursor herfor, der let kan omdannes til denne syre.

Af hensyn til entydigheden forklares i det efterfølgende visse af de anvendte udtryk:

"Chiral" betegner en kemisk opbygning, der er i besiddelse af mindst ét asymmetrisk center. Konfigurationen af et asymmetrisk carbonatom er klassificeret som "R" eller "S" i overensstemmelse med Cahn-Ingold-Prelog-metoden.

"Enantiomer" eller "enantiomorph" betegner et molekyle,

- der ikke kan lægges over dets tilsvarende spejlbillede. En nødvendig og tilstrækkelig betingelse for at et molekyle viser optisk aktivitet (dvs. at det er en enantiomer) er, at et sådant molekyle ikke kan lægges over sit spejlbillede. Dette fænomen forekommer ofte inden for den organiske kemi, dersom ét carbonatom er knyttet til fire forskellige atomer eller kemiske grupper. "Enantiomer" og "optisk isomer" er ofte anvendt i flæng med hensyn til denne betydning.
- 5
- 10 "Enantiomert overskud" eller "e.e." hentyder til en definition; dvs. procentdelen af den dominerende enantiomere minus den andens. Således vil en blanding af 95% (+) isomer og 5% (-) isomer have en 90% e.e.
- 15 "Optisk udbytte" eller "optisk renhed" kan være defineret som enantiomert overskud. Imidlertid refererer det helt nøjagtigt til den målte drejning udvist af blandingen, der kan eller der ikke kan afspejle de egentlige forhold mellem de enantiomerer. I denne ansøgning er disse to udtryk anvendt i flæng.
- 20 "Optisk aktiv" henviser til et system eller en forbindelse, der drejer det polariserede lys's plan.
- "Epimere" er to diastereoisomere, der har en forskellig konfiguration ved kun det chirale center.
- 25 "Diastereoisomerer" er stereoisomerer, der ikke er spejlbilleder af hinanden: de har samme konfiguration med mindst ét asymmetrisk center og på den samme tid forskellig konfiguration med mindst ét asymmetrisk center.
- 30 "Diastereotop" henfører til det tilfælde, hvor to atomer eller grupper i et molekyle f.eks.  $CX_2WY$  er i en sådan stilling, at ombytning af hver af dem med en gruppe

Z fører til diastereoisomerer.

"Stereoselektiv syntese" betyder en hvilken som helst reaktion, ved hvilken der udelukkende eller i overvejende grad dannes en forbindelse blandt en række stereoisomerer.

"Enantioselektiv syntese" omhandler en hvilken som helst reaktion, ved hvilken der udelukkende eller i overvejende grad dannes en af to enantiomerer.

"Racemisering" betyder omdannelsen af molekylerne af en enantiomer til en racemisk blanding af begge.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således en enantioselektiv fremgangsmåde til fremstilling af  $\alpha$ -arylalkansyrer ved diastereoselektiv halogenering i  $\alpha$ -stillingen i forhold til ketalgruppen af optisk aktive ketaler med formlen A, hvori  $X = H$ , og den enantioselektive omlejring af de fremstillede halogenketaler til de tilsvarende  $\alpha$ -arylalkansyrer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Den enantioselektive fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive  $\alpha$ -arylalkansyrer er således ikke tidligere beskrevet.

Arylalkansyrerne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har formlen

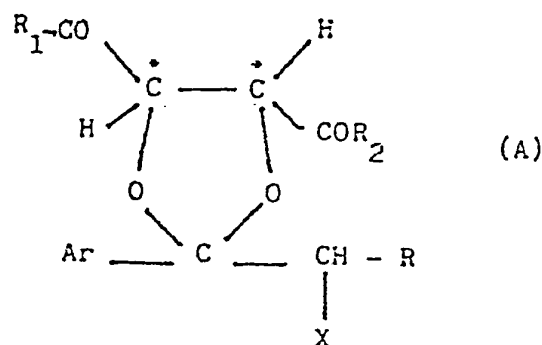


hvor R betegner en  $C_1$ - $C_4$ alkylgruppe; Ar betegner det

tidligere definerede og fortrinsvis en monocyclisk-,  
 polycyclisk- eller orthokondenseret polycyclisk aromatisk  
 eller heteroaromatisk gruppe med indtil 12 carbonatomer  
 i det aromatiske ringsystem som f.eks. phenyl, diphenyl,  
 5 naphthyl, thienyl eller pyrrolyl. De mulige substituenter  
 på disse aromatiske grupper omfatter en eller flere  
 halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkylgrupper,  
 benzyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxygrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylthiogrup-  
 per, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoxygrup-  
 10 per, phenoxy, thienylcarbonyl og benzoyl.

Særlige eksempler på disse substituerede arylgrupper  
 er 4-isobutyl-phenyl, 3-phenoxy-phenyl, 2-fluor-4-diphe-  
 nyl, 4'-fluor-4-diphenyl, 4-(2-thienylcarbonyl)-phenyl,  
 6-methoxy-2-naphthyl, 5-chlor-6-methoxy-2-naphthyl og  
 15 5-brom-6-methoxy-2-naphthyl, 4-chlor-phenyl, 4-difluor-  
 methoxy-phenyl, 6-hydroxy-2-naphthyl og 5-brom-6-hydroxy-  
 2-naphthyl.

Ved fremgangsmåden til fremstilling af de omhandlede  
 forbindelser anvendes som udgangsforbindelser ketal  
 20 af alkyl-arylketoner med formlen:



hvor

Ar betegner aryl, der eventuelt er substitueret;  
 R betegner en lige eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgruppe;  
 R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub>, der kan være ens eller forskellige, betegner  
 25 en hydroxy, en O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>-, OR<sub>3</sub> eller N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)-gruppe, hvori  
 R<sub>3</sub> betegner C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, phenyl eller

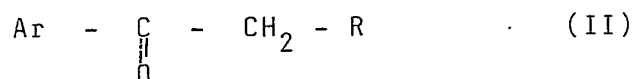
benzyl; M betegner kationen af et alkalimetal;  $R_4$  og  $R_5$ , der kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogenatom, en  $C_1$ - $C_4$ alkyl, en  $C_5$ - $C_6$ cycloalkyl- eller en  $-(CH_2)_n-CH_2OH$ -gruppe, hvori n er 1, 2 eller 3; eller  
 5  $R_4$  og  $R_5$  danner sammen en  $-(CH_2)_m$ -gruppe, hvori m er 4 eller 5, eller en  $-CH_2-CH_2-R_7-CH_2-CH_2$ -gruppe, hvori  $R_7$  betegner et oxygenatom, en NH-gruppe eller en  $C_1$ - $C_4$ -N-alkylgruppe; X betegner et hydrogen-, chlor-, brom- eller iodatom. Carbonatomerne mærket med en stjerne  
 10 er begge samtidig i (R) eller (S) konfiguration. Ketalerne med formlen A er således optisk aktiv.

Ketalerne med formlen A har vist helt uventede egenskaber, hvilket muliggør at den hidtil ukendte fremgangsmåde kan anvendes.

15 Man har fundet, at dersom ketaler med formlen A, hvori X betegner hydrogen, behandles med achirale halogenerende midler, sker der en kemoselektiv halogenering i højt udbytte ved det diastereotope carbonatom i  $\alpha$ -stillingen i forhold til ketalgruppen, og i de således frem-  
 20 stillede  $\alpha$ -halogenketaler (formlen A, X = Cl, Br, I) dannes kun én af de epimerer eller findes i betydelig større mængde end den anden. Det er værd at bemærke, at den absolutte konfiguration (R,R eller S,S) af de chirale centre, der allerede findes på udgangsketalerne  
 25 A (X=H) er uberørte. Der er ikke tidligere beskrevet stereoselektiv halogenering i  $\alpha$ -stillingen af en ketal. Yderligere har det vist sig, at ketalerne med formlen A, hvori X = Cl, Br eller I giver store udbytter af  $\alpha$ -arylalkansyrer, hvori det enantiomere forhold afspej-  
 30 ler det epimere forhold af udgangsketalerne eller afhængig af omlejringsbetingelserne, det syreenantiomere forhold er højere end det epimere forhold i udgangsketalerne.

Det antages således at være første gang, at en omlejring af ketal er beskrevet, som giver anledning til kemisk rene  $\alpha$ -aryllalkansyrer med et enantiomert overskud der er større end det epimere overskud af udgangsketalerne.

Ketalerne med formlen A, der er udgangsforbindelser ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, fremstilles ved ketalisering af en keton med formlen



(hvor Ar og R har ovennævnte betydninger), ved hjælp af L(+)-vinsyre (2R,3R-dihydroxy-butandisyre) eller D(-)-vinsyre (2S,3S-dihydroxybutandisyre) er derivater heraf.

Ketonerne med formel II er forbindelser, der er velkendte og som let fremstilles ved kendte metoder f.eks. ved af Friedel-Crafts-acylering. Ketaliseringen udføres ved hjælp af almindelige metoder f.eks. i nærværelse af en syrekatalysator og en orthoester. Alternativt kan det under reaktionen dannede vand fjernes ved azeotropisk destillation f.eks. med benzen, toluen, xylen, heptan eller andre velegnede opløsningsmidler. Den absolute konfiguration og den optiske renhed af ketalerne med formlen A, hvori X betegner hydrogen, er den samme som i udgangsdiolen (vinsyre eller derivatet deraf). Idet man således går ud fra L(+)-vinsyre har den fremstillede ketal med formlen A begge carbonatomerne mærket med en stjerne i formlen A ovenfor i R-konfigurationen.

Denne reaktion er særlig velegnet til at fremstille forbindelser med formlen A, hvori  $R_1$  og  $R_2$  betegner en  $OR_3$ -gruppe ved omsætning af ketonerne med formlen

II med en vinsyreester. Ketalerne med formlen A, hvori  $R_1$  og  $R_2$  er forskellig fra  $OR_3$  fremstilles fortrinsvis ved passende omdannelse af  $OR_3$ -gruppen.

5 Ved f.eks. at gå ud fra estere med formlen A, hvori  $R_1$  og  $R_2$  betegner  $OR_3$ -grupper, kan de tilsvarende monosalte (f.eks.  $R_1 = O^-M^+$  og  $R_2 = OR_3$ ) fremstilles ved delvis forsæbning med et ækvivalent af en base (f.eks. alkalihydroxid), og ud for disse kan de tilsvarende monosyrer (f.eks.  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = OR_3$ ) fremstilles ved  
10 syrning.

Hydrolyse af estrene med to ækvivalenter af en alkali-base fører til dannelsen af de tilsvarende salte ( $R_1 = R_2 = O^-M^+$ ), som ved syrning frembringer de frie dicarboxylsyrer ( $R_1 = R_2 = OH$ ), der er udgangsforbindelserne  
15 til fremstilling af forskellige derivater som f.eks. andre mono- eller di-estere ( $R_1$  og/eller  $R_2 = OR_3$ ) eller mono- eller di-amider ( $R_1$  og/eller  $R_2 = NR_4R_5$ ).

Amiderne kan også fremstilles direkte ud fra esterne med formlen A ved behandling med en passende amin med  
20 formlen  $R_4R_5-N-H$ . Som angivet tidligere er forbindelserne A, hvori  $X = H$ , anvendelige som udgangsforbindelserne til fremstilling af forbindelser med formlen A, hvori X betegner et chlor, brom eller iodatom.

Forbindelserne med formlen A halogeneres ved hjælp af  
25 kendte halogeneringsmidler som f.eks. brom, kvaternære ammoniumperhalogenider, sulforylchlorid, cuprichlorid eller -bromid, N-brom eller N-chlorsuccinimid, N-chlorphthalimid, pyridin eller pyrrolidonperbromid eller pyridinperchlorid eller de analoge iodider, hexachlor-  
30 2,4-cyclohexadienon, iod og iodchlorid eller analoge systemer.

Det har vist sig, at halogeneringen af ketalder med carbonatomer mærket med en stjerne i formlen A ovenfor begge i konfiguration R, der er ketalder fremstillet ud fra L(+)-vinsyre eller et derivat heraf (dvs. den naturlige forekommende vinsyre) giver anledning til dannelsen af en blanding af epimere  $\alpha$ -halogenketalder, i hvilken den epimere, hvori carbonatomet bundet til halogenet er i S-konfigurationen, forefindes i langt den største mængde. Da konfigurationen af carbonatomerne mærket med en stjerne i formlen A ovenfor forbliver uforandret, vil hovedepimeren af de  $\alpha$ -halogenerede ketalder stammende fra den naturligt forekommende vinsyre eller et derivat heraf i det efterfølgende blive betegnet RRS-epimer og den mindre forekommende som RRR-epimer.

Man har også fundet, at når man går ud fra ketalder stammende fra D(-)-vinsyre, har hovedepimeren carbonatomet bundet til halogenatomet i R-konfigurationen.

Af ovennævnte fremgår det klart, at den beskrevne halogeneringsreaktion er en ikke tidligere beskrevet stereoselektiv reaktion.

Forholdet mellem de epimere RRS/RRR er sædvanligvis højere end 75:25 og i de fleste tilfælde højere end 94:6. Afhængig af substratet og reaktionsbetingelserne er det også muligt at opnå den RRS-epimere som den eneste kemisk rene  $\alpha$ -halogenketal, idet den anden epimer RRR, dersom den overhovedet findes, findes i en mængde på mindre end 1%.

Sædvanligvis er udbytterne af  $\alpha$ -halogenketalderne højere end 90%.

Stereoselektiviteten af halogeneringsreaktionen er kun i ringe grad påvirket af opløsningsmidlets polaritet.

- En række opløsningsmidler som carbontetrachlorid, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen, benzen, toluen, acetonitril, cyclohexan, ethylacetat, carbondisulfid, eddikesyre osv. kan anvendes. De bedste resultater fås, dersom der anvendes opløsningsmidler med lav polaritet. Omsætningen kan udføres ved stuetemperatur med tilfredsstillende resultater. Stereoselektiviteten af halogeneringsreaktionen stiger ved at sænke reaktionstemperaturen. Reaktionen sker stadigvæk ved indtil  $-70^{\circ}\text{C}$ .
- 10 Fortrinsvis er spor af en mineralsyre nødvendig for at starte halogeneringsreaktionen, der sædvanligvis er løbet til ende i løbet af nogle få minutter. Hvad angår udbytter og stereoselektivitet er den foretrukne halogenering bromering. Denne omsætning udføres sædvanligvis med brom som det halogenerende middel ved 15 en temperatur på mellem  $-40$  og  $+20^{\circ}\text{C}$  i opløsningsmidler som f.eks. carbontetrachlorid, methylenchlorid, 1,2-dichlorethan og carbondisulfid.
- 20 De specielle egenskaber ved ketalerne med formlen A og specielt den viste høje stereoselektivitet ved halogeneringen var absolut ikke til at forudse på basis af det hidtidige kendskab til stereokontrollerede reaktioner.
- 25 Uafhængig af det ovenfor nævnte er den kendsgerning, at ketalerne med formlen A, hvori X = halogen, eksisterer i form af diastereoisomere, der let kan adskilles ved kendte metoder som f.eks. fraktioneret krystallisation, også vigtig.
- 30 Dersom det er nødvendigt er derfor muligt at fraskille den ønskede isomer af ketalen med formlen A og underkaste denne omlejring til opnåelse af  $\alpha$ -aryllalkansyren i næsten ren optisk aktiv form.

Det er også vigtigt at bemærke, at vinsyrer og estere heraf specielt L(+)-vinsyre og methyl og ethylestere heraf ikke koster mere end at de er konkurrencedygtige med prisen for de glycoler, der er beskrevet som ketali-  
5 serende midler ved de hidtil kendte metoder, og fremstillingen af vinsyrederivaterne (estere, amider eller salte) er bestemt ikke en kostbar proces.

Muligheden af at have grupper af forskellig art i ketal-  
10 lerne med formlen A med hensyn til substituenterne  $R_1$  og  $R_2$  muliggør at variere de hydrophile og lipophile egenskaber ved disse ketalder inden for vide grænser, idet man kan ændre forbindelserne indeholdende polære grupper (alkalisalte, amider) til lipophile forbindelser (estere af langkædede alkoholer).

15 Det store udvalg muliggør at udvælge den ketal med formlen A, der er mest egnet til forsøgsbetingelserne (opløsningsmidler, temperatur, katalysatorer) der anvendes ved de forskellige processer til fremstilling af  $\alpha$ -aryllalkansyrer eller deres derivater ved omlejring.

20 Hvad angår omlejringen af ketalerne med formlen A (hvor  $X = Cl, Br, I$ ) har det vist sig, at ketalerne ved konfigurationen RRS (hvor S er konfigurationen af carbonatomet bundet til halogenatomet) giver den S-enantiomere af den tilsvarende  $\alpha$ -aryllalkansyre.

25 Dette er særligt vigtigt fordi (a) den S-enantiomere af  $\alpha$ -aryllalkansyre sædvanligvis er den biologisk mest aktive isomer, og at de  $\alpha$ -aryllalkansyrer, der for øjeblikket findes på markedet i optisk aktive former, alle er af S-konfigurationen, og fordi (b) ketalerne med  
30 formlen A med konfigurationen RRS selektivt fås ved halogenering af ketalerne med formlen A,  $X = H$ , der for sit vedkommende let fremstilles ud fra den passende

keton og den naturligt forekommende L(+)-vinsyre (eller derivatet heraf, der er et virkeligt billigt materiale.

For bekvemt at omdanne de optisk aktive ketalder med formelen A ( $X = Cl, Br, I$ ) er det nødvendigt at anvende en omlejring, der giver optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyrer med et enantiomert forhold der er meget tæt ved forholdet af epimerene i udgangsketalerne. Dette medfører, at omsætningen skal være stereospecifik, og at reaktionsbetingelserne er sådan, at der ikke forekommer nogen racemisering i slutprodukterne. Det har vist sig, at de kendte metoder giver  $\alpha$ -aryllalkansyrer med enantiomere forhold lig med eller lavere end det epimere forhold af udgangsketalerne. Det har imidlertid vist sig, at den ikke tidligere beskrevne enantioselektive omlejningsmetode løser og overskrider ovennævnte grænser.

En sådan proces er således defineret som enantioselektiv på den måde, at den enantiomere sammensætning (forholdet mellem enantiomere S og R) af de fremstillede  $\alpha$ -aryllalkansyrer er forskellig fra den epimere sammensætning af udgangsketalerne med formelen A og mere præcist og særdeles overraskende svarer til en forøgelse i den optiske renhed af  $\alpha$ -aryllalkansyren i forhold til den epimere sammensætning af udgangsketalerne.

På grund af denne overraskende omlejningsproces, der går ud f.eks. fra en blanding af epimere ketalder med formelen A (hvor  $X = Cl, Br, I$ ) tilstrækkelig beriget i RRS-epimeren, er det muligt at fremstille i en optisk ren form den S-enantiomere af den tilsvarende  $\alpha$ -aryllalkansyre.

Det skal bemærkes, at udbyttet af den omhandlede omlejningsmetode er så høj som 80 - 90%.

Den omhandlede enantioselektive fremgangsmåde består i det væsentlige i omlejring af en ketal med formlen A, hvori X betegner et chlor, brom eller iodatom, i et vandigt substrat ved en sur pH-værdi ved en temperatur mellem stuetemperatur og 100 °C.

Ovennævnte omlejningsbetingelser er specielt uventede og overraskende, fordi det er en velkendt metode at behandle en ketal med vand under sure betingelser til omdannelse af ketalerne til de tilsvarende ketoner og alkohol eller diol. Som en følge heraf undergår de tidligere kendte  $\alpha$ -halogenalkylarylketaler under de ovennævnte reaktionsbetingelser en hurtig hydrolyse, der giver den tilsvarende  $\alpha$ -halogenalkyl-arylketon og alkohol eller diol.

I modsætning hertil giver de omhandlede ketaler med formlen A, dersom de behandles i vandigt surt medium, i højt udbytte den tilsvarende  $\alpha$ -arylalkansyre, idet ketonerne, dersom de overhovedet er til stede, kun findes i uendelig små mængder.

Den omhandlede omlejring udføres fortrinsvis under anvendelse af ketaler med formlen A (hvori  $X = Cl, Br, I$ ), der er opløselige eller delvis opløselige i vand under reaktionsbetingelserne dvs. ketaler med formlen A, hvori  $R_1$  og/eller  $R_2$  er hydrophile grupper.

Omlejringen udføres fortrinsvis ved at opvarme ketaler med formlen A i vand ved en pH-værdi mellem 3,5 og 6,5. Den ønskede pH-værdi kan opretholdes ved tilsætning af passende mængder af en puffer.

Reaktionens varighed afhænger især af arten af ketalen med formlen A og af reaktionstemperaturen. Sædvanligvis opnås en høj omdannelsesgrad efter nogle timers forløb.

Sædvanligvis er  $\alpha$ -aryllalkansyrerne dårligt opløselige i vand, hvorfor den optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyre ved reaktionens afslutning kan isoleres ved simpel filtrering. Et farmaceutisk produkt, der er så rent som der kræves af USA Pharmacopeia, opnås ved simpel syre-basebehandling af slutforbindelsen isoleret ved filtrering. Dette er, antages det, den første gang, at en omlejring af halogenketalen til fremstilling af  $\alpha$ -aryllalkansyrer udføres i vand som det eneste reaktionsopløsningsmiddel. Hovedfordelene ved den omhandlede omlejring set fra et industrielt synspunkt kan opsummeres som følgende: (a) fremgangsmåden er enantioselektiv og giver  $\alpha$ -aryllalkansyrer med høj udbytte og med et enantiomert forhold, der er højere end det epimere forhold af udgangsketalerne; (b) reaktionsopløsningsmidlet er vand med den heraf følgende konsekvens i form af økonomiske og sikkerhedsfordele; (c) det er ikke nødvendig med nogen metalkatalysator og (d) de optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyrer fraskilles reaktionsblandingen ved simpel filtrering.

Når man betragter den totale omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyrer kan det siges, at den består af to helt hidtil ukendte trin: dens stereoselektive halogenering af en ketal med formlen A, hvori X betegner hydrogen, og den enantioselektive omlejring af den fremstillede ketal med formlen A, hvori X betegner et chlor-, brom- eller iodatom.

Mere specielt består den omhandlede totale proces til den selektive fremstilling af den S-enantiomere af en  $\alpha$ -aryllalkansyre af to ikke tidligere omtalte trin: den stereoselektive halogenering af den passende ketal med formlen A, hvori X betegner hydrogen, og hvori carbonatomerne mærket med en stjerne begge er i R-konfigurationen til selektiv fremstilling af den epimere RRS af ketalen med formlen A, hvori X betegner chlor, brom eller iod, og den enantioselektive omlejring af den

fremstillede ketal i vand under sure betingelser.

En sådan fremgangsmåde er mulig på grund af de uventede egenskaber ved ketalene med formlen A udvist både i  $\alpha$ -halogeneringstrinnet og i det vandige omlejringstrin.

5 Omlejringen kan også udføres på en anden mindre fordelagtig måde afhængig af udgangsketalen.

F.eks. kan ketalen med formlen A, hvori X betegner et iodatom, dersom Ar er 6-methoxy-2-naphthylgruppen, og R betegner en methylgruppe, omlejres således som beskrevet i europæisk patentansøgning nr. 89711 eller ved  
10 hjælp af oxideringen beskrevet i italiensk patentansøgning 21841 A/82.

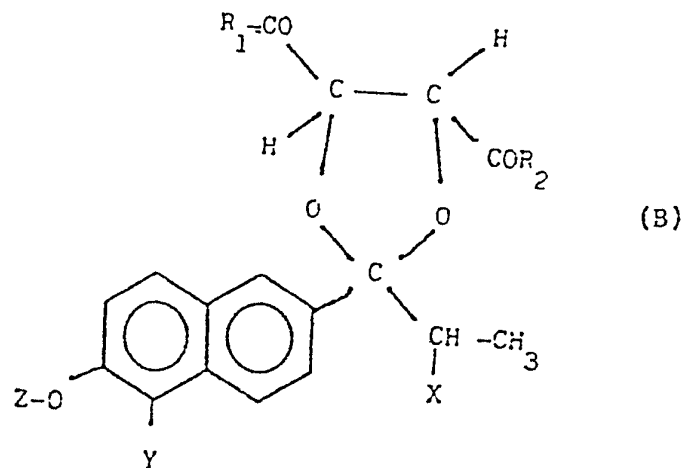
Ligeledes kan ketalene med formlen A, hvori X betegner et vilkårligt halogenatom, omlejres i nærværelse af  
15 visse metalsalte således som beskrevet i europæiske patentansøgninger nr. 34871 og 35305 og i J. Chem. Soc., Perkin I, 11, 2575 (1982), eller i et protisk polært medium under neutrale eller svagt basiske betingelser, eventuelt i nærværelse af et inert fortyndingsmiddel  
20 som beskrevet i italiensk patentansøgning nr. 22760 A/82 eller i europæisk patentansøgning nr. 101 124.

Sidstnævnte ovenstående metode udviser kraftige fordele specielt med hensyn til den lethed hvormed metoden kan  
effektueres rent industrielt og på grund af den kendsgerning, at den ikke kræver tilstedeværelse af metalsalte  
25 som katalysatorer.

Ovennævnte omlejringer fører sædvanligvis til dannelsen af  $\alpha$ -aryllalkansyrer i form af deres derivat, specielt i form af deres estere. Disse hydrolyseres herefter  
30 til de tilsvarende fri syrer ved almindelige metoder.

Blandt de optisk aktive  $\alpha$ -aryllalkansyrer er den vigtigste set fra et farmakologisk synspunkt 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre, af hvilken S(+)-isomeren er kendt som Naproxen.

- 5 I en særlig udførelsesform for opfindelsen angår denne forbindelse med formlen



- 10 (hvori  $R_1$ ,  $R_2$  og X har de for formlen A angivne betydninger, Y betegner et hydrogenatom, en methylgruppe eller et alkalimetall) og deres anvendelse ved fremstillingen af Naproxen ved omlejring.

Carbonatomerne angivet med en stjerne har R-konfiguration, og dersom X er forskellig fra hydrogen, har det carbonatom, hvortil det er bundet, S-konfiguration.

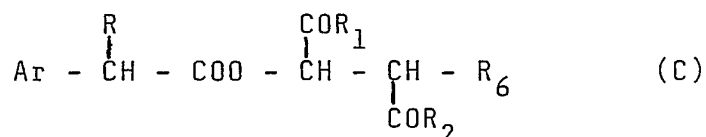
- 15 En forbindelse med formlen B, hvori X betegner et halogenatom, og Z betegner en methylgruppe, kan omlejres i nærværelse af visse metalsalte som f.eks. Ag og Zn eller i et polært opløsningsmiddel under neutrale eller svagt alkaliske betingelser.

- 20 Herudover kan en forbindelse med formlen B, hvori Z betegner et alkalimetall, omlejres i et vandigt eller organisk substrat under neutrale eller alkaliske betingelser.

Under alle omstændigheder er den foretrukne udførelsesform for den foreliggende opfindelse omlejringen af ketalerne med formlen B (hvor  $X = Cl, Br, I$ ) i vand, under sure betingelser.

- 5 Omlejringen af den epimere RRS af ketalerne med formlen B fører til S(+)-Naproxen og dens direkte precursorer, f.eks. indeholdende  $\gamma$ -substituenten.

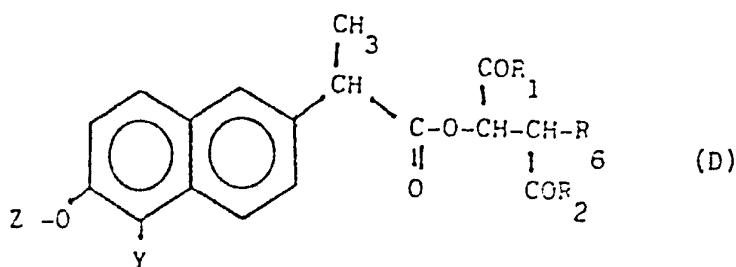
Når man fremstiller Naproxen, er det nødvendigt at fjerne substituenten  $\gamma$ , dersom denne er et chlor- eller bromatom. Dette foretages ved hydrogenolyse enten på  $\alpha$ -aryllalkansyren eller den tilsvarende ester. Omsætningen, der indebærer omlejringen af forbindelserne med formlen A, specielt når den udføres i et substrat uden alkoholer og glycoler under milde betingelser, kan føre til dannelsen af de hidtil ukendte mellemprodukt-estere med formlen



(hvor  $\text{Ar}$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  har de for formlen A angivne betydninger), og  $\text{R}_6$  betyder OH, Cl, Br eller I. Afhængig af reaktionsbetingelserne kan  $\text{R}_6$  have andre betydninger som f.eks. acetat, propionat eller benzoat.

Hydrolyse af forbindelserne med formlen C, fører herefter til de tilsvarende  $\alpha$ -aryllalkansyrer.

På samme måde kan omlejringen af forbindelserne med formlen B, dersom den udføres i et substrat uden alkoholer og glycoler, føre til fremstillingen af mellemprodukt-estere med formlen:



(hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  og  $Y$  har de for formlen B angivne betydninger, og  $Z$  betegner et hydrogenatom eller en methylgruppe), der ved hydrolyse danner  $\alpha$ -arylalkansyren betegnet Naproxen eller forbindelsens mellemprodukt-precursorer. Atter er der i dette tilfælde, hvori omdannelsen af halogenketalerne til arylalkansyrerne foregår i to trin, ingen væsentlig racemisering, og således fås den ønskede optisk aktive aryl-alkansyre selektivt i alt overvejende grad. Forbindelserne med formlen C er hidtil ukendte forbindelser, der yderligere udgør en udførelsesform for den foreliggende opfindelse, idet de udviser interessante egenskaber, der gør dem værdifulde i forskellige henseender. Som allerede angivet danner forbindelserne med formlen C de tilsvarende  $\alpha$ -arylalkansyrer ved hydrolyse.

På grund af tilstedeværelsen af de to asymmetriske carbonatomer i alkoholgruppen (atomerne, hvortil henholdsvis  $COR_1$ - og  $COR_2$ -grupperne er bundet), er estrene med formlen C værdifulde ved den optiske opløsning af  $\alpha$ -arylalkansyrerne.

Opløsningen af en syre i dennes optiske isomere udføres sædvanligvis ved at danne salte med en optisk aktiv base. Anvendelsen af forbindelserne C udgør en ikke tidligere beskrevet metode til opløsning af blandinger af optisk aktive  $\alpha$ -arylalkansyrer ved at danne en ester med vinsyre eller en af dennes derivater, i stedet for at danne et salt med en optisk aktiv base.

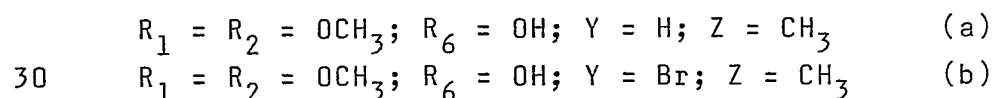
Anvendelsen af forbindelserne med formlen C til opløsning af en  $\alpha$ -arylalkansyre er særlig fordelagtig, der-  
 som ved hjælp af den tidligere omtalte fremgangsmåde  
 til omlejring af ketalerne A, esterne med formlen C  
 5 er fremstillet beriget med hensyn til den ønskede isomer.

Det er klart, at forbindelserne med formlen C kan anvendes  
 til optisk adskillelse af  $\alpha$ -arylalkansyrer uafhængigt  
 af fremstillingsmetoden.

Med hensyn hertil er det muligt at fremstille forbindel-  
 10 serne med formlen C ved at esterificere en racemisk  
 $\alpha$ -arylalkansyre (eller en, der allerede er beriget med  
 hensyn til en af de to enantiomere) uafhængigt af, hvor-  
 ledes denne er blevet fremstillet.

Forbindelserne med formlen D anvendes, uafhængigt af,  
 15 om de er fremstillet ved omlejring af en forbindelse  
 med formlen B eller fremstillet ved esterificering af  
 racemisk 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre eller en  
 af dennes mellemprodukt-precursorer under anvendelse  
 af vinsyre eller en af dennes derivater, til adskillelse  
 20 ved hjælp af krystallisation af esteren med formlen  
 D, der ved hydrolyse frembringer Naproxen i, i det væsent-  
 lige ren form.

En yderligere uventet egenskab ved forbindelserne med  
 formlen C er, at de i sig selv er farmakologisk aktive  
 25 forbindelser. Forbindelserne med formlen D har vist  
 sig særlig interessant. Følgende tabel giver resultater  
 med hensyn til anti-inflammatorisk og anti-pyretisk  
 virkning af forbindelserne med formlen D, hvori:



i forhold til Naproxen og 5-Br Naproxen (c).

Ud fra disse resultater er det klart, at de omhandlede forbindelser, skønt de udviser mindre aktivitet end Naproxen, stadig udviser en interessant virkning, der kan anvendes i praksis inden for den humane terapi under visse bestemte betingelser.

TABEL 1

Anti-inflammatorisk virkning af derivaterne (a) og (b) i forhold til Naproxen og 5-brom-Naproxen(c) ved peroral administrering.

Forbindelse	Dosis μM/kg/os	Hæmning (efter 3 timer) %	ED <sub>50</sub> (L.C. 95%)
15 (a)	10	0	175
	30	0	(110-280)
	100	16	
(b)	10	3	160
	30	14	(100-250)
	100	20	
20 (c)	10	6	
	30	34	
	100	34	196
	300	56	(120-304)
25 Naproxen	10	38	
	30	45	31
	100	66	(19-49)

TABEL 2

Antipyretisk virkning af forbindelsen (a) og (b) i forhold til Naproxen og 5-brom-Naproxen (c) ved peroral administrering til rotter.

Forbindelse	Dosis /µM/kg/oral	Forandring i legemstemperatur (°C)	
		efter 1 time	efter 2 timer
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

TABEL 3

Antipyretisk virkning af forbindelser (a) og (b) med hensyn til Naproxen og 5-brom-Naproxen (c) ved peroral administrering til rotter.

Forbindelse	Dosis /µM/kg/perit.	Forandring i legemstemperatur (°C)			
		efter 30 min.	efter 1 time	efter 4 timer	
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	

Visse praktiske eksempler på den omhandlede fremgangsmåde er beskrevet i det efterfølgende.

EKSEMPEL 1

5 Fremstilling af forbindelsen 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (46,5 g; 0,217 mol), L(+)-vinsyredimethylester (300 g), trimethylorthoformiat (94 g; 0,887 mol) blev langsomt varmet op indtil fuldstændig opløsning. Herefter tilsattes methansulfonsyre 10 (1,48 g; 0,0154 mol), og den fremstillede opløsning opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling; den afkøledes til stuetemperatur, og reaktionsblandingen sættes langsomt til en 10% opløsning af Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 ml). Blandingen ekstraheredes med methylenchlorid, og de organiske ekstrakter vaskedes flere gange med vand. 15

Den organiske fase tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Remanensen omkrySTALLISEREDES med methanol (250 ml).

20 Den fremstillede forbindelse (51,68 g; 0,138 mol; udbytte 63,6%) havde følgende egenskaber:

smp. = 73 - 74 °C  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +33,04 (c = 1%, CHCl<sub>3</sub>)  
 I.R. (Nujol): 1770, 1740 cm<sup>-1</sup> (udstrakt C = O)  
 25 NMR (CDCl<sub>3</sub> - 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, Δν = 10,80, J=6 Hz); 7,1 - 7,9 (m, 6H).

EKSEMPEL 2

Fremstilling af blandingen af de diastereoisomere af  
 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-  
 4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

5 Til en opløsning af forbindelsen fremstillet i eksempel  
 1 (37,4 g; 0,1 mol) i 1,2-dichlorethan (100 ml) sættes  
 tetra-n-butylammoniumperbromid  $[N(n.C_4H_9)_4 Br_3]$  (48,2  
 g; 0,1 mol).

10 Reaktionsblandingen henstod 24 timer ved 20 °C, og sættes  
 herefter langsomt under omrøring til en 10% opløsning  
 af  $Na_2CO_3$  (200 ml). Forbindelsen ekstraheredes med toluen  
 (2 x 200 ml), og de forenede organiske ekstrakter vas-  
 kedes med en 2% opløsning af  $NaHCO_3$  (3 x 100 ml). Den  
 15 organiske fase tørredes over  $Na_2SO_4$ , og opløsningsmidlet  
 afdampedes under reduceret tryk. Den urensede fremstille-  
 de forbindelse (48 g) rensedes ved chromatografi på  
 en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexen:diethylether =  
 75:25), hvorved der opnåedes 13 g af den ønskede blanding  
 af diastereoisomere.

20 Forholdet mellem de to diastereoisomerer (1:2) blev  
 bestemt ved  $^1H$ -NMR (200 MHz) og viser sig at være 7:3.

Diastereoisomer 1 (RRS)

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$  - TMS),  $\delta$  (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).

Diastereoisomer 2 (RRR)

30  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$  - TMS),  $\delta$  (ppm): 1,64 (d, 3H,  $J=7,5$  Hz);  
 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).

### EKSEMPEL 3

Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(6-methoxy-2-naphthyl)propanoxy]-butandisyredimethylester

5 En blanding af de diastereoisoimerer 1:2 = 67:33 fremstillet som beskrevet i eksempel 2 (5 g; 0,011 mol) blev opløst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61 ml) og henstod ved 0 °C under en inert atmosfære og tilsattes sølvtetrafluorboran (2,33 g; 0,012 mol). Reaktionsblandingen henstod 30 minutter  
10 ved 0 °C, hvorefter man lod temperaturen stige til stuetemperatur.

Blandingen filtreredes, og bundfaldet vaskedes med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De organiske faser vaskedes med vand og tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Opløsningsmidlet afdampedes under reduceret  
15 tryk, hvorved der opnåedes en blanding af diastereoisoimere estere (forhold bestemt ved NMR, 200 MHz, A:B = 64:36).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS), δ, (ppm-):

Diastereoisoimer A (RRS):

20 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<sub>CH-OH</sub>=7,2 Hz, J<sub>CH-CH</sub>=2,47 Hz); 5,37 (d, 1H, J=2,47 Hz); 7,1 - 7,8 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisoimer B (RRR):

25 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<sub>CH-OH</sub>=7,6 Hz, J<sub>CH-CH</sub>=2,47 Hz); 5,45 (d, 1H, J=2,47 Hz); 7,1 - 7,8 (6H, aromatiske protoner).

EKSEMPEL 4Fremstilling af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre

En blanding af de diastereoisomere estere A og B fremstillet som beskrevet i eksempel 3 (men med forhold A:B = 62:38) (3,2 g), dimethoxyethan (24 ml), saltsyre 12 N (24 ml) blev omrørt ved 95 °C i 2,5 timer. Der afkøledes til stuetemperatur, udhældtes i vand og ekstraheredes med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

De forende organiske ekstrakter vaskedes med en mættet opløsning af natriumbicarbonat. Den vandige fase syrnedes til opnåelse af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre (1,3 g).

En analytisk ren prøve opnået ved søjlechromatografi på silicagel (elueringsmiddel hexen:diethylether = 1:1), med  $[\beta]_{\text{D}}^{20} = +12,9^\circ$  (c = 1%,  $\text{CHCl}_3$ ) blev esterificeret med diazomethan.

Den fremstillede methylester analyseredes ved hjælp af  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz), idet der anvendtes et optisk aktivt shift-middel (Europium (III) - tris- [3-(eptafuorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat] i  $\text{CDCl}_3$ ).

Det enantiomere forhold er (+)S:(-)R = 62:38.

EKSEMPEL 5Fremstilling af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre

En blanding af diastereoisomere ketalder fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i forholdet 1:2 = 67:33, opvarmedes ved 125 °C i ethylglycol i nærværelse af kaliumacetat i 20 timer. Efter oparbejdning af reaktionsblandingen fås en blanding af estere, der hydrolyseres som beskrev-

vet i eksempel 4. (+)(S)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propion-  
syre (Naproxen) fås med en optisk renhed på 40%; smp. =  
151 - 152 °C.

#### EKSEMPEL 6

5

Fremstilling af den diastereoisomere blanding af forbindelsen 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

10

Til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (3,74 g; 0,01 mol) i  $\text{CCl}_4$  (70 ml) holdt i en inert atmosfære ved 0 °C, dryppes en opløsning af brom (3,2 g; 0,02 mol) i  $\text{CCl}_4$  (7 ml) afkølet til 0 °C i løbet af 1 time.

15

Blandingen henstår 2 timer ved 0 °C, hvorefter den under kraftig omrøring udhældes i 10% vandig opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (250 ml) og ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml).

20

De forenede organiske ekstrakter tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Remanensen (5 g; 0,0093 mol; udbytte 93%) består af en blanding af de to diastereoisomerer betegnet 3 og 4.

Forholdet mellem de diastereoisomerer 3:4, bestemt ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$ , er 95:5.

25

Hovedisomeren har samme konfiguration (S) som den diastereoisomere 1 beskrevet i eksempel 2, idet man refererer til det alifatiske carbonatom bundet til bromet.

Diastereoisomer 3 (RRS)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$  - TMS),  $\delta$  (ppm): 1,66 (d, 3H,  $J=6,8$  Hz); 3,52 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,05 (s, 3H);

4,46 (q, 1H, J=6,8 Hz); 4,94 (2H, ABq, J=6 Hz); 7,28 - 8,24 (5H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 4 (RRR)

5  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$  - TMS),  $\delta$  (ppm): 1,63 (d, 3H, J=6,8 Hz); 3,56 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,48 (q, 1H, J=6,8 Hz); 4,91 (2H, ABq, J=6 Hz); 7,28 - 8,24 (5H, aromatiske protoner).

HPLC-analysen (højtryksvæskechromatografi) blev udført under følgende betingelser:

10 Hewlett Packard instrumentmodel 1084/B med variabel bølgelængde UV-detektor:

Analytiske betingelser:

- Søjle BRAWNLEE LABS RP8 (5  $\mu$ ) omkreds 250 mm x 4,6 mm (indre diameter)
- 15 - Opløsning A: dobbelt-destilleret vand, strømningshastighed 0,9 ml/min.
- Opløsningsmiddel B: methanol, strømningshastighed 1,1 ml/min.
- Opløsningsmiddel A temperatur: 60 °C
- 20 - Opløsningsmiddel B temperatur: 40 °C
- Søjletemperatur: 50 °C
- Bølgelængde ( $\lambda$ ): 254 nanometer
- Indførsel: 10  $\mu$ l af en opløsning indeholdende 3 mg/ml af en prøve i acetonitril.

25 Tilbageholdelsestider:

Diastereoisomer 3: 18,20 min.

Diastereoisomer 4: 19,90 min.

En blanding af diastereoisomer 3 og 4 i forholdet 95:5 fremstillet som beskrevet ovenfor chromatograferes på silicagel under anvendelse af en elueringsmiddelblanding bestående af diethylether:hexan på 3:7. De opsamlede  
5 fraktioner analyseres hver for sig ved hjælp af HPLC. De fraktioner, der indeholder diastereoisomer 3, viser en diastereoisomerrenhed på mere end 99%, og denne forbindelse opsamles.

Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorved der opnås  
10 den rene diastereoisomer 3.

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

#### 15 EKSEMPEL 7

Fremstilling af en blanding af diastereoisomerer af forbindelsen 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

Omsætningen beskrevet i eksempel 6 blev gentaget med  
20 forskellige opløsningsmidler og ved forskellige temperaturer efter følgende metode.

Til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (0,01 mol) i det angivne opløsningsmiddel i følgende tabel  
25 (70 ml) holdt under en inert atmosfære ved den i tabellen angivne temperatur, sættes en opløsning af brom (0,02 mol) i samme opløsningsmiddel (7,0 ml) forudkølet til den ovennævnte blandings temperatur. Den fremstillede reaktionsblanding henstod ved den angivne temperatur  
30 for at få i det væsentlige fuldstændig omdannelse. Her-

efter blev blandingen oparbejdet som beskrevet i eksempel 6. Forholdet mellem de diastereoisoimerer 3 og 4 er angivet i tabellen.

TABEL

	Opløsningsmiddel	T (°C)	Forhold $\frac{\text{diast. 3}}{\text{diast. 4}}$
5	Carbontetrachlorid	20	93/7
	1,2-Dichlorethan	20	93/7
10	1,2-Dichlorethan	0	91/9
	1,2-Dichlorethan	-30	92/8
	1,1,2,2-Tetrachlorethan	20	89/11
	Chlorbenzen	20	90/10
	Benzen	20	91/9
15	Benzen	0	92/8
	Toluen	20	91/9
	Ethylenglycoldimethylether	20	86/14
	Acetonitril	20	82/18
	Cyclohexan	20	88/12
20	Orthodichlorbenzen	20	89,2/10,8
	Sulfolan	27	78/22
	Ethylacetat	20	91/9
	Para-dichlorbenzen	60	87/13
	Carbondisulfid	15	92,3/7,7
25	Eddikesyre	15	89/11
	Hexafluorbenzen	15	90,3/9,7
	Moludbytte 90 - 95%		

EKSEMPEL 8

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

---

- 5 Til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (70 g; 0,187 mol) i 1,2-dichlorethan (175 ml) holdt ved -30 °C i en inert atmosfære og under omrøring sættes en bromopløsning (59,8 g; 0,374 mol) i 1,2-dichlorethan
- 10 (140 ml) i løbet af 2 timer. Reaktionsblandingen henstod ved -30 °C indtil fuldstændig omdannelse af udgangsforbindelsen, hvorefter den langsomt sættes til en 10% opløsning af Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1000 ml) dråbevis under kraftig omrøring. Den organiske fase fraskiltes, der vaskedes
- 15 med vand, tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum. Der fås en blanding af de to diastereoisomerer 3:4 i et forhold på 9:1. Dette forhold blev bestemt ved hjælp af HPLC og <sup>1</sup>H-NMR.

EKSEMPEL 9

- 20 Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyloxy]-butandisyredimethylester
- 

- Til en opløsning af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (2,66 g; 0,005 mol; forholdet diastereoisomer
- 25 3 til diastereoisomer 4 = 85:15 bestemt ved hjælp af HPLC) i 1,2-dichlorethan (20 ml) holdt under omrøring ved -15 °C i en inert atmosfære, blev tilsat sølvtetrafluorborat (1,17 g, 0,006 mol).

- Reaktionsblandingen henstod 2 timer ved -15 °C, hvorefter man lod temperaturen stige til stuetemperatur i
- 30

løbet af ca. 1 time og filtreret. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampedes i vakuum.

5 Den ønskede forbindelse fås (2,2 g; 0,0047 mol; udbytte 94%) som en blanding af to diastereoisomerer betegnet C og D, i forhold C:D på 84:16 bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$ , 200 MHz.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  - TMS).

Diastereoisomer C (RRS)

10 Resultaterne er i overensstemmelse med den angivne opbygning; de resultater, der refererer til den alifatiske del, er analoge med resultaterne fra den diastereoisomere A beskrevet i eksempel 3.

Diastereoisomer D (RRR)

15 Resultaterne er helt i overensstemmelse med den angivne opbygning; de resultater, der refererer til den alifatiske del, er analoge med de, der er beskrevet for den diastereoisomere B beskrevet i eksempel 3.

20 Den diastereoisomere C er blevet fraskilt i ren form ved krystallisation ved hjælp af methanol. Smp. = 124 - 126 °C;  $[\alpha]_D^{20} = + 60,2$  (c = 1% i  $\text{CHCl}_3$ ).

#### EKSEMPEL 10

Fremstilling af S(+)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre

25 a) en blanding af:

- 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthylpro-

- panoyl]butandisyredimethylester (diastereoisomer C  
fra eksempel 9; 0,5 g; 1,065 mmol)
- natriumhydroxid (0,170 g; 4,26 mmol)
  - vand (2,5 ml)
- 5 - methanol (3,5 ml)

omrøres 18 timer ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes med vand og ekstraheres med dichlormethan. Den vandige fase syres med koncentreret saltsyre og ekstraheres med dichlormethan.

- 10 Herefter vaskes den organiske fase med vand, der tørres, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Den således opnåede urensede syre renses ved hjælp af chromatografi på silica-gel (elueringsmiddel (hexan:diethylether = 8:2).

- 15 S(+)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre fås i ren form; smp. = 155 - 157 °C;  $[\alpha]_{578}^{20} = +20,5$  (c = 0,5% i  $\text{CHCl}_3$ ). Idet man går ud fra denne syre ved at debrominere som beskrevet i belgisk patent nr. 892 689 fås Naproxen, der har samme optiske renhed som udgangs 5-bromderivatet.

- 20 b) en blanding af:

- 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthylpropanoyloxy)]butandisyredimethylester (diastereoisomer C fremstillet som beskrevet i eksempel 9; 0,2 g; 0,426 mmol),
- 25 - 1,2-dimethoxyethan (3 ml)
- koncentreret saltsyre (3 ml)

- henstår 2 timer ved 95 °C. Herefter afkøles reaktionsblandingen til stuetemperatur, fortyndes med vand og ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Den organiske fase vaskes med vand, og der ekstraheres med 10% natriumbicarbonat. Den basiske
- 30

vandige ekstrakt syrnes med koncentreret saltsyre og ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Den organiske ekstrakt vaskes med vand, tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk.

- 5 Der opnås den optisk rene S(+)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre:

$$[\alpha]_{578}^{20} = +44,9 \text{ (c = 0,5\% i CHCl}_3\text{)}.$$

- Denne syre debromeres til opnåelse af Naproxen, der har den samme optiske renhed ved at arbejde som beskrevet i belgisk patentskrift nr. 892 689:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +66^\circ$  (c = 1% i  $\text{CHCl}_3$ ).
- 10

#### EKSEMPEL 11

Fremstilling af 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre

---

- 15 En blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester fremstillet som beskrevet i eksempel 8 (2,66 g; 5 mmol; diastereoisomer 3:diastereoisomer 4 = 9:1 bestemt ved HPLC), natriumbicarbonat (1,7 g; 20 mmol) og vand
- 20 opvarmes 22 timer med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og ekstraheres med diethylether. Den vandige fase syrnes med koncentreret saltsyre, og bundfaldet frafiltreres, og der vaskes med vand.

- Den således fremstillede urensede syre (1,13 g) renses
- 25 på en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexan:diethylether i forholdet 8:2).

2-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre (0,92 g; 3 mmol; udbytte 60%) fås med smeltepunktet 156 - 158 °C;  $[\alpha]_{578}^{20} = +23,5$  (c = 0,5% i  $\text{CHCl}_3$ ).

EKSEMPEL 12

Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediethylester

---

- 5 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (20,0 g; 0,093 mol), diethylester af L(+)-vinsyre (160 g) og triethylorthoformiat (37 g; 0,25 mol) opvarmes langsomt til fuldstændig opløsning. Methansulfonsyre (0,68 g; 0,007 mol) tilsættes, og opløsningen opvarmes 1 time med tilbagesvaling.
- 10 Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og sættes til en 10% opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (250 ml) under kraftig omrøring. Der ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , og de organiske ekstrakter vaskes flere gange med vand. Den organiske fase tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampes
- 15 under reduceret tryk. Den urensede forbindelse opvarmes gradvis til 180 °C (udvendig bad) under et tryk på 0,1 mm Hg.

- Der opnås den ønskede forbindelse (33,6 g; 0,084 mol; udbytte 90%) med følgende egenskaber:
- 20  $[\alpha]_D^{20} = +20,59^\circ$  (c = 1%,  $\text{CHCl}_3$ )  
 I.R. (NEAT): 1770, 1740  $\text{cm}^{-1}$  (udstrakt C=O)  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  - TMS)  $\delta$ (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,  
 25 J=7,3 Hz); 4,30 (q, 2H, J=7,3 Hz); 4,82 (ABq, 2H, J=5,94 Hz); 7 - 8 (6H, aromatiske protoner).

EKSEMPEL 13

Fremstilling af den diastereoisomere blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediethylester

---

- 5 Til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediethylester (2 g; 0,005 mol) i  $\text{CCl}_4$  (35 ml) sættes en opløsning af brom (1,6 g; 0,01 mol) i  $\text{CCl}_4$  (3,5 ml) under en inert atmosfære ved 20 °C. Blandingen henstår 2 timer ved 20 °C,
- 10 hvorefter der oparbejdes som beskrevet i eksempel 6. Den ønskede diastereoisomere blanding opnås (betegnet 5 og 6) med et udbytte på 93%.

Forholdet mellem de diastereoisomere, bestemt ved HPLC er 5:6 = 91,5:8,5.

- 15 Den diastereomere 5 (der er den dominerende) viser samme konfiguration (S) som den diastereoisomere 1 (eksempel 2) og som den diastereoisomere 3 (eksempel 6) med hensyn til det alifatiske carbonatom bundet til bromet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  - TMS (200 MHz))

- 20 Diastereomer 5 (RRS):  $\delta$  (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, aromatiske protoner).
- 25 Diastereoisomer 6 (RRR):  $\delta$  (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, aromatiske protoner).

- 30 HPLC-analysen blev udført under i det væsentlige de samme betingelser som beskrevet i eksempel 6, men bortset

fra, at procentdelen af opløsningsmidlet B er 58% (total strømning 2 ml/min.).

Diastereoisomer 5: tilbageholdelsestid 24,03 min.

Diastereoisomer 6: tilbageholdelsestid 25,00 min.

5 EKSEMPEL 14

Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

10 En blanding af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (4,68 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g, 25 mmol) og vand (50 ml) omrørtes 5 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen filtreres, og den vandige fase syrnedes med koncentreret salt-syre indtil pH 1.

15 Herefter ekstraheredes med diethylether, og de forenede organiske ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Afdampning af opløsningsmidlet i vakuum gav 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarboxylsyre (3,46 g; 10 mmol; udbytte 80%) med smeltepunktet 100 - 102 °C.

20  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$ (ppm): 0,92 (t, 3H, J=7 Hz); 2,07 (q, 2H, J = 7 Hz); 3,86 (s, 3H); 4,78 (2H, ABq,  $\Delta\nu$  = 4,2; J = 5,8 Hz); 7,0 - 8,0 (6H, aromatiske protoner).

25 En prøve esterificeredes med diazomethan i diethylether, hvilket gav udgangsmethylesteren med uforandret  $^1\text{HNMR}$ , I.R., smp., og  $[\alpha]$ .

EKSEMPEL 15

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

- En blanding bestående af de to diastereoiso-  
 5 2-(1bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-  
 4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester i forholdet 9:1  
 (6,65 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g; 25 mmol), dimethoxy-  
 ethan (10 ml) og vand (10 ml) omrørtes 2 timer ved stue-  
 temperatur.
- 10 Reaktionsblandingen fortyndedes med vand og ekstrahere-  
 des med diethylether. Herefter syrnedes den vandige  
 fase med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstrahe-  
 redes med diethylether. De forende organiske ekstrakter  
 vaskedes med vand, og der tørredes over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Afdamp-  
 15 ning af opløsningsmidlet i vakuum gav de to diastereoiso-  
 merer 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-  
 1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (5,8 g; 11,5 mmol;  
 udbytte 92%) betegnet 7 og 8. Forholdet mellem disse  
 diastereoiso-  
 20 merer 7 og 8 bestemtes ved hjælp af <sup>1</sup>HNMR  
 (200 MHz), til 9:1.

Diastereoisomer 7 (RRS) (CDCl<sub>3</sub>-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,  
 aromatiske protoner).

25 EKSEMPEL 16

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

En blanding af 2-[1(S)bromethyl]-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethyl-

ester (diastereoisomer 3 i ren form; 6,65 g; 12,5 mmol), NaOH (1 g; 25 mmol), dimethoxyethan (10 ml) og vand (10 ml) omrøres 2 timer ved stuetemperatur.

5 Reaktionsblandingen fortyndes med vand, og der ekstraheres med diethylether. Den vandige fase syrnes til pH 1 med koncentreret saltsyre, og der ekstraheres med diethylether. De forenede organiske ekstrakter vaskes med vand og tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

10 Afdampning af opløsningsmidlet i vakuum giver 2-[1(S)-bromethyl]-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (diastereoisomer 7).

15  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  (ppm): 1,60 (d, 3H, J = 7 Hz); 4,00 (s, 3H); 4,49 (q, 1H, J = 7 Hz); 4,87 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 18,9$ ; J = 6 Hz); 7,2 - 8,2 (5H, aromatiske protoner).

#### EKSEMPEL 17

Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyloxy]-butandisyredimethylester

20 Til en blanding af de diastereoisomere 3 og 4 i forholdet 94:6 (bestemt ved HPLC) (10,0 g; 0,0188 mol) i 1,2-dichlorethan (75 ml) holdt under omrøring ved +15 °C i en inert atmosfære sættes en opløsning af sølvtetrafluorborat (4,4 g; 0,0226 mol) i 1,2-dichlorethan (30 ml) i løbet af 15 minutter. Reaktionsblandingen henstår ved +15 °C i 7 timer, hvorefter den langsomt udhældes  
 25 i koldt vand (100 ml) på en sådan måde, at temperaturen ikke stiger over +10 °C. Herefter filtreres blandingen på Celite, og filtratet vaskes med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Den organiske fase vaskes med vand (2 x 200 ml) og tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk giver en remanens (7,2 g; 0,154 mol, udbytte 82%), der

består af en blanding af diastereoisomere estere (forhold diastereoisomer C:D = 91:9 bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$ -analyse).

#### EKSEMPEL 18

5 Fremstilling af forbindelsen 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediisopropylester

---

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (10,3 g; 0,048 mol), diisopropylesteren af L(+)-vinsyre (94 g) og trimethylorthoformiat (7,57 g; 0,071 mol) opvarmes langsomt  
 10 til fuldstændig opløsning. Herefter tilsættes methansulfonsyre (0,37 g; 0,0039 mol), og opløsningen opvarmes 2 1/2 time ved tilbagesvaling (temperatur af opløsningen 90 °C). Reaktionsblandingen afkøles, og den sættes langsomt til en 10% opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 ml) under kraftig omrøring.  
 15

Der ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , og de organiske ekstrakter vaskes med vand (100 ml). Den organiske fase tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, hvorved man får 94 g af den urensede forbindelse.  
 20 Denne urensede forbindelse opvarmes herefter langsomt indtil 220 °C (ydre bad) ved 0,2 - 0,3 mm/Hg. Residualen renses ved chromatografi på en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexen:diethylether = 85:15) hvorved der opnås 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediisopropylester (14,2 g; 0,033 mol; udbytte 69%).  
 25

I.R. (rent): 1770, 1740  $\text{cm}^{-1}$  (udstrakt C = O)  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz)  $\delta$  (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 Hz); 5,14

30

(ept., 1H, J = 6,4); 7 - 8 (m, 6H).

### EKSEMPEL 19

Fremstilling af den diastereomere blanding af 2-(1-brom-ethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),  
5 5(R)-dicarboxylsyrediisopropylester

En opløsning af brom (16; 0,01 mol) i  $\text{CCl}_4$  (3,5 ml) sættes dråbevis ved 15 °C i en inert atmosfære i løbet af 1 time til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyrediisopropylester (2,15 g; 0,005 mol) i  $\text{CCl}_4$  (35 ml). Blandingen holdes 2 timer ved 15 °C, hvorefter der oparbejdes som beskrevet i eksempel 6. Den ønskede diastereoisomere blanding (isomere 9 og 10) fås i et udbytte på 94%.

Forholdet mellem de to diastereoisomere bestemt ved HPLC er 9:10 = 93,9:6,1.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz)

Diastereoisomer 9 (RRS):  $\delta$  (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, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 10 (RRS):  $\delta$  (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 = 6,8 Hz); 4,80 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (m, 1H, J = 6,4 Hz); 7,2 - 8,2 (5H, aromatiske protoner).

HPLC-analyse blev udført som beskrevet i eksempel 6 bortset fra at procentdelen af opløsningsmidlet B er

62,5% (totalstrømning 2 ml/min.).

Diastereoisomer 9: tilbageholdelsestid 23,68 min.

Diastereoisomer 10: tilbageholdelsestid 24,46 min.

#### EKSEMPEL 20

#### 5 Fremstilling af 2(R)hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyloxy]-butandisyrediisopropylester

10 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 17 fås af en blanding af diastereoisomere ketalder 9 og 10 (eksempel 19) i et forhold på 9:10 = 94:6 bestemt ved HPLC (2,0 g; 3,4 mmol) en rest (1,6 g), der efter rensning ved chromatografi på en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexen:diethylether = 1:1) giver en blanding af diastereoisomere estere (E og F) i et forhold på 90:10 (bestemt ved <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) analyse)

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) (200 MHz)

20 Diastereoisomer 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<sub>CH-CH</sub> = 2,2 Hz, J<sub>CH-OH</sub> = 6,8 Hz); 5,13 (ept, 1H, J = 6,12 Hz); 5,30 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,2 - 8,2 (5H, aromatisk system).

25 Diastereoisomer 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 = 6,8 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<sub>CH-CH</sub> = 2,2 Hz, J<sub>CH-OH</sub> = 6,8 Hz); 5,13 (ept, 1H, J = 6,12 Hz); 5,41 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,2 - 8,2 (5H, aromatisk system).

30

EKSEMPEL 21Fremstilling af 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre

- 5 En blanding af de diastereoisomere E og F (eksempel 20) i et forhold E:F = 90:10 (0,35 g; 0,648 mmol), dimethoxyethan (4,6 ml) og 12 N HCl (4,6 ml) henstår under omrøring i 2 timer ved 88 °C. Blandingen afkøles til stuetemperatur, hvorefter den oparbejdes som beskrevet i eksempel 10 (b).
- 10 Det således fremstillede urensede produkt elueres gennem en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexen:ethylether = 8:2), hvorved der opnås 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre: smp. = 148 - 151 °C  $[\alpha]_{578}^{20} = +38$  °C (c = 0,5% CHCl<sub>3</sub>).
- 15 Methylesteren af ovennævnte syre fås ved esterificering med diazomethan, der analyseredes ved hjælp af <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz), idet der anvendtes det optisk aktive hjælpe-middel (europium (III) tris-[3-(eptafuorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat] i CDCl<sub>3</sub>, hvilket viser et forhold
- 20 mellem enantiomere af S(+):R(-) = 90:10.

EKSEMPEL 22Fremstilling af 2(R)hydroxy-3(R)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyloxy]-butandisyrediethylester

- 25 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 17 fås af en blanding af diastereoisomere ketalen 5 og 6 (eksempel 13), der findes i et forhold på 5:6 = 93:7 bestemt ved HPLC (2,4 g; 4,3 mmol) en rest (1,95 g), der ved eluering gennem en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexan:diethylether = 1:1) giver en blanding af diastereoisomere estere

betegnet G og H (1,77 g; 3,6 mmol; udbytte 83%) i forholdet G:H = 86:14 bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$ , 200 MHz,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz):

Diastereoisomer G (RRS):  $\delta$  (ppm): 0,76 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 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);  $J_{\text{CH-OH}} = 2,4$  Hz); 5,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,2 - 8,2 (5H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer H (RRR):  $\delta$  (ppm): 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,14 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,62 (d, 3H, J = 7 Hz); 3,1 (d, 1H, J = 7,12 Hz); 3,58 (q di AB,  $J_{\text{gem}} = 12$  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, aromatiske protoner).

### EKSEMPEL 23

En blanding af diastereoisomere estere G og H fremstillet som beskrevet i eksempel 22 (forhold G:H = 86:14) (0,64 g; 1,28 mmol), dimethoxyethan (9 ml) og 12 N HCl (9 ml) henstår ved 95 °C (badets temperatur) under omrøring i 1 time.

Det afkøles til stuetemperatur, hvorefter man oparbejder som beskrevet i eksempel 10(b). Den fremstillede urensede syre elueres gennem en silicagelsøjle (elueringsmiddel hexan:diethylether = 1:1).

Der fremstilles 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre. Smp. = 149 - 151 °C og  $[\alpha]_{578}^{20} = +33,94^\circ$  (c = 0,5%,  $\text{CHCl}_3$ ).

En prøve esterificeres med diazomethan, og den fremstillede methylester analyseres med  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) under anvendelse af et optisk aktivt hjælpemiddel (europium (III) tris[3-(eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat] i  $\text{CDCl}_3$ .

Det enantiomere forhold er  $S(+):R(-) = 86:14$ .

#### EKSEMPEL 24

Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S),5(S)-dicarboxylsyredimethylester

10 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (20 g; 0,093 mol), dimethylester af D(-)vinsyre (129 g) og trimethylorthoformiat (29 g; 0,27 mol) opvarmes gradvist til fuldstændig opløsning. Herefter tilsættes blandingen methansulfonsyre (0,74 g; 7,7 mmol), og opløsningen opvarmes  
15 med tilbagesvaling (84 °C) i 1 time, hvorefter den afkøles til stuetemperatur, og blandingen langsomt udhældes i en 10% opløsning af  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (250 ml) under kraftig omrøring. Blandingen ekstraheres med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml), og de organiske ekstrakter vaskes med vand.

20 De organiske faser tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk.

Den urensede forbindelse (40,3 g) opvarmes gradvis til 180 °C under omrøring ved 0,1 - 0,5 mm Hg.

25 Remanensen (33,3 g) udkrystalliseres med methanol (100 ml), hvorved den ønskede forbindelse (23,7 g; 0,0635 mol; udbytte 68%) fås med følgende egenskaber:  
Smp. 72 - 73 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -34$  °C (c = 1%,  $\text{CHCl}_3$ )  
I.R. (Nujol): 1770, 1740  $\text{cm}^{-1}$  (udstrakt C = O)  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_2$ , TMS) (200 MHz).

Resultaterne er identiske med resultaterne for forbindelsen 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarboxylsyredimethylester beskrevet i eksempel 1.

5 EKSEMPEL 25

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S),5(S)-dicarboxylsyredimethylester

---

10 Ved oparbejdning som beskrevet i eksempel 19 af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S),5(S)-dicarboxylsyredimethylesteren (9,35 g; 0,025 mol) fås den ønskede blanding af diastereoisomere (identificeret som 3' og 4') i et udbytte på 93%.

15 Forholdet mellem de diastereoisomere bestemtes ved hjælp af HPLC til 3':4' = 93:7. Den diastereoisomere 3', der er den dominerende, er den enantiomere af diastereoisomer 3 beskrevet i eksempel 6.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$ ) (200 MHz)

20 Diastereoisomer 3' (SSR): resultaterne er identiske med de, der opnåedes for den diastereoisomere 3 beskrevet i eksempel 6.

Diastereoisomer 4' (SSS): resultaterne er identiske med de, der er opnået for den diastereoisomere 4 beskrevet i eksempel 6.

25 HPLC-analyse blev udført som beskrevet i eksempel 6.

Diastereoisomer 3': tilbageholdelsestid 18,41 min.

Diastereoisomer 4': tilbageholdelsestid 19,33.

EKSEMPEL 26

Fremstilling af 2(S)-hydroxy-3(S)-[2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propanoyloxy]-butandisyredimethylester

5 Ved behandling som beskrevet i eksempel 17 af en diastereo-  
reoisomer blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-  
2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(S),5(S)-dicarboxylsyredimethyl-  
ester (forbindelserne 3' og 4' fra eksempel 25 i forhold-  
10 det 3':4' = 93:7; 2,66 g; 5,0 mmol) fås en blanding  
af de ønskede diastereoisomere (1,98 g; 4,2 mmol; udbytte  
84,4%) identificeret som forbindelserne C' og D').

Forholdet bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) er C':D' = 85:15.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz)

15 Diastereoisomer C' (SSR): resultaterne er identiske  
med de, der opnåedes for den diastereoisomere C beskrevet  
i eksempel 9.

Diastereoisomer D' (SSS): resultaterne er identiske  
med de, der er opnået for diastereoisomeren D beskrevet  
i eksempel 9.

EKSEMPEL 27

20 Fremstilling af R(-)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-  
propionsyre

En blanding af diastereoisomere C' og D' fremstillet  
som beskrevet i eksempel 26 (forhold C':D' = 85:15;  
1,2 g; 2,56 mmol), dimethoxyethan (18 ml), 12 N HCl  
25 (18 ml) omrøres 1 time ved 88 °C.

Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, hvorefter  
den oparbejdes som beskrevet i eksempel 10 (b).

Den fremstillede urensede syre elueres gennem en silica-gelsøjle (elueringsmiddel hexan:diethylether = 1:1). Der fremstilledes 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)propionsyre med smeltepunkt 146 - 148 °C;  $[\alpha]_{578}^{20} = -33,39^{\circ}$  (c = 0,5%; CHCl<sub>3</sub>).

5

Syren esterificeredes med diazomethan, og den fremstillede methylester analyseredes ved hjælp af <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) under anvendelse af et optisk aktivt hjælpemiddel (europium (III)-tris[3-(eptafuorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat] i CDCl<sub>3</sub>).

10

Forholdet mellem de enantiomere er R(-):S(+) = 85:15.

Methylesteren fører, dersom den udkrystalliseres med methanol og hydrolyseres med en syre, til R(-)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyren i optisk aktiv form.

15

#### EKSEMPEL 28

Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

20

1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propan-1-on (465 g; 2,17 mol), dimethylesteren af L(+)-vinsyre (773 g; 4,34 mol) og trimethylorthoformiat (461 g; 4,34 mol) opvarmes gradvis til fuldstændig opløsning. Opløsningen tilsættes methansulfonsyre (15 g; 0,155 mol). Reaktionsblandingen henstår 4 timer ved 100 °C, og de flygtige forbindelser afdestilleres (ca. 400 g).

25

Blandingen afkøles til 50 °C og udhældes langsomt under omrøring i en 10% vandig opløsning af NaHCO<sub>3</sub> (5 liter). Der ekstraheres med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og den organiske ekstrakt vaskes og tørres over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Ved afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk opnås en remanens, der indeholder den ønskede forbindelse, hvilket bestemtes ved HPLC-analyse (743 g; udbytte 91,6%).

- 5 Et analytisk rent produkt fås ved omkrystallisation med 1,3 liter methanol (672 g; 1,8 mol; udbytte 82,8%).

#### EKSEMPEL 29

Fremstilling af 2-ethyl-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

- 10 En blanding af 1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]-propan-1-on (110 g; 0,58 mol), dimethylester af L(+)-vinsyre (206 g; 1,16 mol) og trimethylorthoformiat (122,7 g; 1,16 mol) opvarmes gradvis til fuldstændig opløsning (50 °C). Opløsningen tilsættes methansulfonsyre (3,9 g; 15 0,04 mol).

- Reaktionsblandingen opvarmes til 85 °C og henstår ved denne temperatur i 2 timer, herefter afkøles til stuetemperatur, og der oparbejdes som beskrevet i eksempel 1. Den urensede forbindelse (210 g) elueres gennem en 20 silicagelsøjle (elueringsmiddel hexan:diethylether = 8:2), og den ønskede forbindelse (175,2 g; 0,501 mol; udbytte 86,5%) opnås med følgende egenskaber:
- I.R. (rest): 1730 - 1760  $\text{cm}^{-1}$  (udstrakt C = O)
- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,84 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz); 0,89 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,8 (t-ept, 1H,  $J_{\text{CH-CH}} = 6,4$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}} = 7,1$  Hz); 1,97 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 2,41 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz); 3,78 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,78 (AB, 2H,  $J = 5,7$  Hz); 7 - 7,4 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

EKSEMPEL 30

Fremstilling af diastereoisomerer af forbindelsen 2-(1-bromethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

- 5 Til en opløsning i 1,2-dichlorethan (70 ml) af 2-ethyl-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (7,0 g; 20 mmol fremstillet som beskrevet i eksempel 29), der var deoxygeneret og tilsat hydrogenbromidsyre (0,324 g; 4 mmol) dryppedes
- 10 gradvist i løbet af 1 time i en inert atmosfære ved +15 °C en opløsning af brom (3,20 g; 20 mmol) i 1,2-dichlorethan (7,0 ml), der forud var deoxygeneret. Blandingen henstod yderligere 1 time ved 15 °C, hvorefter der oparbejdedes som beskrevet i eksempel 6.
- 15 Den fremstillede remanens elueredes gennem en silicagel-søjle (elueringsmiddel hexan:diethylether = 8:2), hvorved der opnåedes en blanding af de ønskede diastereoisomere betegnet 11 og 12 i et udbytte på 77%.
- Forholdet mellem forbindelserne 11 og 12 bestemt ved
- 20 hjælp af HPLC er 88:12 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) (200 MHz): Diastereoisomer 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<sub>CH-CH</sub> = 6,4 Hz, J<sub>CH-CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz); 2,45 (s, 2H, J<sup>2</sup> = 7,1 Hz); 3,53 (s, 3H); 3,84 (s, 3H);
- 25 4,38 (q, 1H, J = 7,1 Hz); 4,9 (AB, 2H, J = 5,9 Hz); 7 - 7,4 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).
- Diastereoisomer 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<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub> = 6,4 Hz); J<sub>CH-CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz); 2,53 (d, 2H, J = 7,1 Hz);
- 30 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, aroma-

tiske protoner).

HPLC-analysen blev udført under følgende betingelser:

Hewlett Packard-instrumentmodel 1090 med en variabel bølgelængde UV-detektor (model 1040 DAD).

5 Analytiske betingelser:

- søjle BROWNLEE LABS RPS (5  $\mu$ ) kugler, 250 mm x 4,6 mm (indre diameter)
- opløsningsmiddel A: dobbeltdestilleret vand
- opløsningsmiddel B: acetonitril:methanol = 40:60
- 10 - strømningshastighed: 2 ml/min.
- procent opløsningsmiddel B: 54%
- søjletemperatur: 50 °C
- bølgelængde ( $\lambda$ ): 222 nanometer
- indsprøjtning: 4  $\mu$ l af en opløsning indeholdende
- 15 0,5 mg/ml af forbindelsen i acetonitril:methanol 40:60
- tilbageholdelsestider: diastereomer 11 = 22,61 min.  
diastereomer 12 = 23,63 min.

### EKSEMPEL 31

20 Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-(2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-propanoyloxy-butandisyredimethylester

Ved at arbejde under samme betingelser som beskrevet i eksempel 17 efter oparbejdning af reaktionsblandingen, og idet man går ud fra en blanding af diastereoisomer 11 og 12 (3,0 g; 7,0 mmol) (forholdet bestemt ved HPLC 25 11:12 = 88:12) og med en reaktionstid på 6 timer ved +28 °C fås blandingen af diastereoisomere estere betegnet som I og J.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (200 MHz)

Diastereoisomer I (RRS)  $\delta$  (ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,4 Hz);

1;485 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 1,8 (t-hept, 1H,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,4$  Hz),  $J_{\text{CH-CH}_2} = 7,1$  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),  $J_{\text{CH-CH}} = 2,3$  Hz,  $J_{\text{CH-OH}} = 7,05$  Hz); 5,36 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz); 7,02 - 7,16 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer J (RRR):  $\delta$  (ppm): 0,87 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz); 1,525 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 1,825 (t-hept, 1H,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,4$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_2} = 7,1$  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); 4,73 (dd, 1H,  $J_{\text{CH-CH}} = 2,3$  Hz,  $J_{\text{CH-OH}} = 7,05$  Hz); 5,43 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz); 7,04 - 7,2 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

#### EKSEMPEL 32

15 Fremstilling af 2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-propionsyre (Ibuprofen)

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 10(b) fås urensset 2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-propionsyre fra en blanding af diastereoisomere estere I og J fremstillet som beskrevet i eksempel 31 (1,37 g; 3,74 mmol). Efter chromatografi på silicagel fås den rene syre (0,7 g).  $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$  (C = 1%, 95% ethanol).

#### EKSEMPEL 33

25 Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

En opløsning af diastereoisomer 11 og 12 (se eksempel 30) (10,0 g; 0,0233 mol) i methylenchlorid (20 ml) dryppes til en opløsning af natriumhydroxid (1,87 g; 0,0466 mol) i vand (25 ml) og methanol (100 ml), der omrøres

ved 20 °C.

Reaktionsblandingen omrøres ved denne temperatur i 1 time. Opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk. Remanensen optages i vand (100 ml), der syrnes til pH 1 med koncentreret saltsyre.

Der ekstraheres med diethylether (3 x 50 ml). Den organiske fase ekstraheres med en 10% natriumbicarbonatopløsning (3 x 50 ml). Den alkaliske opløsning syrnes til pH 1 med koncentreret saltsyre, og der ekstraheres med diethylether (3 x 50 ml). De forenede organiske faser tørres over natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, hvorved den urensede forbindelse opnås (8,3 g; acidimetrisk bestemmelse 92%; udbytte 81%).

HPLC-analyse af en prøve esterificeret med diazomethan viser, at forholdet mellem de to diastereoisomere 13 og 14 er 87:13.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  (ppm)

Diastereoisomer 13 (RRS):  $\delta$  (ppm): 0,87 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz); 1,59 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 1,95 (t-ept, 1H,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,4$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_2} = 7$  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', 4H, aromatiske protoner); 8,2 (s, 2H).

Diastereoisomer 14 (RRR):  $\delta$  (ppm): 0,87 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz); 1,58 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 1,95 (t-ept, 1H,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,4$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_2} = 7$  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, aromatiske protoner); 8,2 (s, 2H).

EKSEMPEL 34Fremstilling af (+)-2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)(6-methoxy-2-naphthyl)propanoyl]-butadisyre dimethylester

En opløsning af triethylamin (4,45 g; 0,044 mol) i methylenchlorid (10 ml) sættes dråbevis i løbet af 5 minutter til en blanding af 2(R),3(R)-dihydroxybutandisyre dimethylester (L(+))vinsyre dimethylester (44,5 g; 0,25 mol) og methylenchlorid (90 ml), afkøles til -10 °C og omrøres, hvorefter der i løbet af 20 minutter tilsættes en opløsning i methylenchlorid (25 ml) af S(+)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionylchlorid (5,0 g; 0,020 mol) fremstillet som beskrevet i japansk patentansøgning 57/145841 (C.A. 98, 72492h).

Reaktionsblandingen udhældes herefter i en 10% natriumbicarbonatopløsning (200 ml), der ekstraheres med methylenchlorid (100 ml), og den organiske fase vaskes med fortyndet saltsyre og tørres over natriumsulfat. Den opnåede remanens (5,5 g) ved afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk omkrystalliseres med en blanding af heptan og diethylether (1:1, 165 ml).

Den ønskede forbindelse (diastereoisomer A, se eksempel 3) (2,75 g) udviser følgende egenskaber:

I.R. (C = 5% i CHCl<sub>3</sub>) 1750 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 73,7° (C = 1%, CHCl<sub>3</sub>)

Smp. = 77 - 79 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-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<sub>CH-CH</sub> = 2,3 Hz, J<sub>CH-OH</sub> = 7,4 Hz); 5,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7 - 7,8 (6H, aromatisk system).

En opløsning af brom (0,410 g; 2,56 mmol) i 1,2-dichlor-

ethan (3 ml) sættes i løbet af 15 minutter til en opløsning af den fremstillede ester i 1,2-dichlorethan (10 ml), der er afkølet til 0 °C.

5 Reaktionsblandingen henstår 1 time ved 0 °C, hvorefter den udhældes i en 10% natriumbicarbonatopløsning (10 ml), og der ekstraheres med methylenchlorid (10 ml).

De forenede organiske faser vaskes med vand (20 ml x 2), der tørres over natriumsulfat og opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk.

10 Remanensen (1,14 g) omkrystalliseres med methanol. Der opnås (+)-2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propanoyl]-butandisyredimethylester (0,889 g; 1,9 mmol; udbytte 74%) Smp. 124 - 126 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +61,4^\circ$  (C = 1%; CHCl<sub>3</sub>).

15 De kemisk-fysiske data (M.P.,  $[\alpha]_D^{20}$  og <sup>1</sup>H-NMR-200 MHz) er lig med de beskrevet for den diastereoisomere ester C i eksempel 9. Dersom der behandles med palladium-på-carbin og hydrogen ved atmosfærisk tryk og stuetemperatur i nærværelse af triethylamin frembringer forbindelsen  
20 diastereoisomeren A.

#### EKSEMPEL 35

Fremstilling af en blanding af diastereoisomer 7 og 8 af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

25 En opløsning af brom (171 g; 1,68 mol) i carbontetrachlorid (360 ml) sættes dråbevis i løbet af 1 time til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (200 g; 0,534 mol) i carbontetrachlorid (2000 ml) i en inert

atmosfære ved 0 °C. Reaktionsblandingen henstår 2 timer ved 0 °C, hvorefter der oparbejdes som beskrevet i eksempel 6.

5 Den fremstillede urensede forbindelse (351 g) opløses i methanol (2000 ml), og en opløsning af natriumhydroxid (38,4 g; 0,96 mol) i vand (384 ml) sættes dråbevis til den fremstillede opløsning ved stuetemperatur i løbet af 1 time. Reaktionsblandingen henstår under omrøring ved stuetemperatur i 20 timer. Methanolen afdampes under 10 vakuum, idet man opretholder begyndelsesrumfanget ved tilsætning af vand.

pH af den vandige opløsning indstilles til 7 med fortyndet saltsyre. Herefter ekstraheres opløsningen med methylenchlorid, og den vandige opløsning syrnes med koncentreret saltsyre til pH 1. 15

Der ekstraheres med diethylether (3 x 250 ml), og de forenede organiske faser vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes under vakuum, hvorved der opnås en remanens, der omkrystalliseres 20 med methylenchlorid.

Der fås en blanding af de to diastereoisomere 7 og 8 af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (205 g; 0,407 mol; udbytte 76%) i et forhold på 7:8 = 94:6.

#### 25 EKSEMPEL 36

En blanding af de to diastereoisomere 3 og 4 af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester i forholdet 3:4 = 9:1 (1 g; 1,87 mmol), zinkbromid (0,84 g; 3,75 mmol) 30 og 1,2-dichlorethan (12 ml) opvarmes med tilbagesva-

ling (83 °C) under omrøring og i en nitrogenatmosfære i 66 timer.

Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, og vand (5 ml) tilsættes. Faserne adskilles, og den organiske fase tørres over natriumsulfat.

Opløsningsmidlet afdampes i vakuum til opnåelse af en remanens (0,9 g) hvortil dioxan (10 ml) og koncentreret saltsyre (5 ml) tilsættes. Blandingen opvarmes under omrøring i 2 timer til 70 °C, fortyndes herefter med vand (10 ml), og der ekstraheres med diethylether (3 x 20 ml).

De forenede organiske ekstrakter vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet i vakuum giver en remanens, der ved chromatografi på silicagel (elueringsmiddel hexan:ethylether = 7:3) giver 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (0,28 g; 0,9 mmol; udbytte 48%).

Smp. 166 - 167 °C

$[\alpha]_D^{20} = +15,44^\circ$  (C = 0,5, CHCl<sub>3</sub>).

Forholdet mellem de enantiomere syrer S(+)/R(-) er 65:35.

### EKSEMPEL 37

Fremstilling af 2-(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyremethylester fra 2-(1-(S)-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

En blanding af ren 2-(1-(S)-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (1,03 g, 1,93 mmol), sølvtrifluormethansulfonat (0,6 g, 2,31 mmol) og methanol (5 ml) opvarmes 7 timer

med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, filtreres, udhældes i vand og ekstraheres med dichlormethan. De forenede organiske ekstrakter vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og filtreres.

- 5 Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk giver den optisk rene 2-(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyremethylester.

Smp. 94 - 95 °C

$[\alpha]_D^{20} = +52 \text{ }^\circ\text{C}$  (c = 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

- 10 Forbindelsen viser sig at være optisk ren ved <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz)-analyse udført i CDCl<sub>3</sub>, idet der anvendes det optisk aktive hjælpemiddel (europium (III) tris-[3-(eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]

#### EKSEMPEL 38

- 15 Bromering af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

- Brom (0,32 g; 2 mmol) sættes dråbevis i løbet af 5 minutter ved 15 °C og under argon til en suspension af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (0,346 g, 1 mmol). Reaktionsblandingen opvarmes
- 20 ved 40 °C og holdes ved denne temperatur i 12 timer; herefter udhældes den i en 10% vandig opløsning af natriumbicarbonat, og der ekstraheres med diethylether. Den vandige fase syrnes til pH 1 med koncentreret saltsyre,
- 25 og der ekstraheres med diethylether. De forenede organiske ekstrakter vaskes med vand, tørres (natriumsulfat) og filtreres. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk giver en urensset reaktionsmasse, der efter rensning
- 30 fører til en diastereoisomerblanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre i forholdet 7:8 = 81:19 (bestemt ved

hjælp af  $^1\text{H-NMR}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz, Acetone- $d_6$ -TMS)  $\delta$  (ppm):

Diastereoisomer 7 (RRS): 1,70 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); 4,03  
 (3H, s); 4,66 (1H, q,  $J = 6,8$  Hz); 4,95 (2H, ABq,  $\Delta\nu =$   
 5 15,31,  $J = 6,9$  Hz); 7,45 - 8,18 (5H, m).

Diastereoisomer 8 (RRR): 1,70 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); 4,03  
 (3H, s); 4,66 (1H, q,  $J = 6,8$  Hz); 4,95 (2H, ABq,  $\Delta\nu =$   
 14,46,  $J = 6,6$  Hz); 7,45 - 8,18 (5H, m).

10 Det diastereoisomere forhold bekræftes ved analyse ved  
 hjælp af  $^1\text{H-NMR}$  og HPLC af forbindelsen, der er fremstil-  
 let ved esterificering med diazomethan.

#### EKSEMPEL 39

15 Fremstilling af den diastereoisomere blanding af 2-(1-  
 iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-  
 dicarboxylsyredimethylester

En opløsning af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-  
 dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (0,935  
 g, 2,5 mmol) og iodmonochlorid (0,81 g, 5 mmol) i dichlor-  
 20 methan (5 ml) henstår 24 timer under nitrogen ved 15  
 $^{\circ}\text{C}$ . Reaktionsblandingen udhældes i en 10% vandig opløs-  
 ning af natriumbicarbonat, og der ekstraheres med yderli-  
 gere dichlormethan. De forenede organiske ekstrakter  
 vaskes med 5% vandig opløsning af natriumthiosulfat,  
 med vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og koncen-  
 25 treres i vakuum. Rensning af remanensen ved hjælp af  
 søjlechromatografi (silicagel, elueringsmiddel hexan:di-  
 ethylether = 7:3) giver den diastereoisomere blanding  
 af 2-(1-iodethyl)-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-  
 4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylesteren 15 og 16 i forhold-  
 30 det 15:16 = 60:40 (bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$ )  $\delta$  (ppm):

Diastereoisomer 15 (RRS): 1,80 (3H, d,  $J = 7$  Hz): 3,44  
 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,90 (3H, s); 4,58 (1H, q,  $J =$   
 7 Hz); 4,95 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 20,70$ ,  $J = 6$  Hz); 7,8 - 8,0  
 5 (6H, m).

Diastereoisomer 16 (RRR): 1,80 (3H, d,  $J = 7$  Hz); 3,58  
 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,90 (3H, s); 4,58 (1H, q,  $J =$   
 7 Hz); 4,87 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 46,04$ ,  $J = 6,8$  Hz); 7,8 -  
 8,0 (6H, m).

10 EKSEMPEL 40

Fremstilling af 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre  
 fra en diastereoisomer blanding af 2-(1-iodethyl)-2-(6-  
 methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxyl-  
 syredimethylester

---

15 Sølvttrifluormethansulfonat (1,2 g, 4,8 mmol) sættes  
 under argon og omrøring ved 15 °C til en opløsning af  
 en diastereoisomer blanding af 2-(1-iodethyl)-2-(6-methoxy-  
 2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethyl-  
 20 ester i forholdet 60:40 (1,6 g, 3,2 mmol) i 1,2-dichlor-  
 ethan (20 ml). Reaktionsblandingen henstår i mørke i  
 3 timer ved 15 °C; herefter filtreres og udhældes i  
 vand. Det organiske lag fraskilles, der vaskes med vand  
 og tørres over natriumsulfat, hvorefter der filtreres  
 og koncentrerer i vakuum.

25 Remanensen opløses i dioxan (5 ml) og koncentreret salt-  
 syre (5 ml). Blandingen opvarmes 2 timer ved 70 °C,  
 afkøles til stuetemperatur, udhældes i vand og ekstra-  
 heres med diethylether. De forenede organiske ekstrak-  
 ter vaskes med vand, og der ekstraheres atter med 2%  
 30 vandig opløsning af natriumbicarbonat. Den vandige fase

syrenes med koncentreret saltsyre, og der ekstraheres med diethylether. De forende organiske ekstrakter vaskes med vand, der tørres over natriumsulfat og filtreres. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk giver 2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre.

5 Smp. = 154 - 155 °C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +6,02$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

HPLC-analyse udføres som beskrevet i J. Pharm. Sci. 68, 112 (1979) og H-NMR (200 MHz) analyse udført på methylesteren i CDCl<sub>3</sub> under anvendelse af et optisk aktivt hjælpemiddel (europium (III) Tris-[3(eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]) viser et enantiomert forhold S(+):R(-) = 55:45.

10

#### EKSEMPEL 41

15 Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

En blanding af 1-(6-hydroxy-2-naphthyl)-propan-1-on (25 g, 0,125 mol), 2(R),3(R)-dihydroxybutandisyredimethylester (178 g, 1 mol), trimethylorthoformiat (54 g, 0,51 mol) og methansulfonsyre (0,84 g, 0,088 mol) opvarmes under argon og omrøring i 4 timer ved 70 °C.

20

Reaktionsblandingen afkøles ved stuetemperatur, udhældes i en 10% vandig opløsning af natriumcarbonat (400 ml) og ekstraheres med diethylether (4 x 50 ml). De forende organiske ekstrakter vaskes med vand (3 x 150 ml), der tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorefter der koncentrereres i vakuum.

25

Rensning af den urensede forbindelse ved hjælp af søjlechromatografi (silicagel, elueringsmiddel hexan:diethylether = 1:1) giver den rene 2-ethyl-2-(6-hydroxy-2-naph-

30

thyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (17 g) som en olie.

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

#### EKSEMPEL 42

10 Fremstilling af den diastereoisomere blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

15 En opløsning af brom (5,12 g, 32 mmol) i carbontetrachlorid (5 ml) sættes dråbevis i løbet af 10 minutter under argon og ved 15 °C til en opløsning af 2-ethyl-2-(6-hydroxy-2-(naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (6 g, 16 mmol) i carbontetrachlorid (60 ml). Reaktionsblandingen henstår 2 timer ved 15 °C og udhældes i en 5% vandig opløsning af natriumthiosulfat (200 ml). Det organiske lag fraskilles, der vaskes med vand og tørres over natriumsulfat, filtreres og  
20 inddampes i vakuum.

25 Oprensning af den urensede forbindelse ved hjælp af søjlechromatografi (silicagel, hexan:diethylether = 1:1) giver en diastereoisomer blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (8 g, 15 mmol; udbytte 93%) som et fast materiale.

Forhold mellem de diastereoisomere 17:18 = 90:10 (bestemt ved hjælp af <sup>1</sup>H-NMR og HPLC).

Smp. = 116 - 117 °C.

30 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ(ppm):

Diastereoisomer 17 (RRS): 1,66 (3H, d, J = 7 Hz); 3,52 (3H, s); 3,88 (3H, s); 4,48 (1H, q, J = 7 Hz); 4,96 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 27,80$ , J = 6,1 Hz); 7,2 - 8,0 (5H, m).

5 Diastereoisomer 18 (RRR): 1,62 (3H, d, J = 7 Hz); 3,56 (3H, s); 3,87 (3H, s); 4,48 (1H, q, J = 7 Hz); 4,90 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 35,44$ , J = 6,3 Hz); 7,2 - 8,0 (5H, m).

10 Det diastereoisomere forhold 17 (RRS):18 (RRR) = 90:10 bekræftes ved at omdanne produktet i den diastereoisomere blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 3 og 4 efter følgende metode:

En blanding af forbindelsen (0,52 g, 1 mmol), kaliumcarbonat (1,38 g, 10 mmol), methyliodid (0,426 g, 3 mmol) og acetone (10 ml) omrøres 4 timer ved stuetemperatur.

15 Reaktionsblandingen filtreres og koncentrerer i vakuum. Den opnåede remanens er en diastereoisomer blanding af 2-(1-brommethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester i forholdet 3 (RRS):4 (RRR) = 90:10 (bestemt ved hjælp af  $^1\text{H-NMR}$  og HPLC).

20

#### EKSEMPEL 43

Fremstilling af 2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propionsyre

---

25 En blanding af de diastereoisomere 17 og 18 i forholdet 90:10 (se eksempel 42) (0,57 g; 11 mmol), natriumhydroxid (0,132 g; 33 mmol) og vand (20 ml) opvarmes 2 timer ved 60 °C. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, syrnes til pH 1 med koncentreret saltsyre og ekstraheres med diethylether.

5 De forenede organiske faser vaskes med vand, der tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Den opnåede remanens renses ved hjælp af chromatografi på silicagel, hvorved den rene 2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propion-

syre opnås.

På basis af  $^1\text{H-NMR}$ -analysen som beskrevet i eksempel 4 er forholdet mellem den S- og R-enantiomere 90:10.

#### EKSEMPEL 44

10 Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

15 En blanding af de diastereoisomere 17 og 18 i forholdet 90:10 (se eksempel 42) (5,6 g; 0,0108 mol), vand (52 ml), methanol (30 ml) og en vandig 10% (vægt/rumfang) natriumhydroxidopløsning (11,5 ml) omrøres 6 timer ved stuetemperatur.

Herefter syrnes reaktionsblandingen med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheres med diethylether. De forenede organiske ekstrakter vaskes med vand og tørres over natriumsulfat.

20 Afdampning af opløsningsmidlet under vakuum giver de diastereoisomere 19 og 20 (4,8 g; 0,0098 mol; udbytte 90%) i forholdet 19:20 = 92:8.

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  (ppm):

25 Diastereomer 19 (RRS): 1,66 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); 4,63 (q, 1H,  $J = 7$  Hz); 4,93 (2H, ABq,  $\Delta\nu = 16,42$ ,  $J = 6,5$  Hz); 7,23 - 8,15 (m, 5H); 8,27 (1H, bred).

EKSEMPEL 45Fremstilling af 2-(5-brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-propion-  
syre

En blanding af de diastereoisomere 2-(1-bromethyl)-2-(5-  
5 brom-6-hydroxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-di-  
carboxylsyre 19 og 20 (1,76 g; 3,6 mmol) i forholdet  
19:20 = 92:8 (se eksempel 44), natriumbicarbonat (2,4  
g; 28 mmol) og vand (50 ml) opvarmes under omrøring  
med tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles  
10 til stuetemperatur, der syrnes til pH 1 med 6 N saltsyre,  
og der ekstraheres med diethylether. De forenede organiske  
faser vaskes med vand og tørres over natriumsulfat.  
Afdampning af opløsningsmidlet under vakuum giver en  
urenset forbindelse, hvortil dimethoxyethan (17 ml)  
15 og 12 N saltsyre (17 ml) tilsættes. Reaktionsblandingen  
opvarmes med tilbagesvaling og omrøring i 2 timer, der  
afkøles og ekstraheres med dimethylether. De samlede  
organiske faser vaskes med vand og tørres over natrium-  
sulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under vakuum  
20 giver en remanens, der chromatograferes på silicagel  
(elueringsmiddel diethylether:hexan = 7:3). På denne  
måde opnås den rene syre  $[\alpha]_D^{20} = +42,3$  (C = 1 i acetone).  
En prøve esterificeres med diazomethan. Methylesteren  
analyseres ved hjælp af  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) under anvendelse  
25 af et optisk aktivt hjælpemiddel. Forholdet mellem de  
enantiomere syrer (+)S/(-)R er 98:2.

EKSEMPEL 46

En opløsning af sølvtetrafluorborat (0,6 g; 3,08 mmol)  
i 1,2-dichlorethan (4 ml) sættes dråbevis til en blanding  
30 af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-  
dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (diastereo-  
isomer 3:diastereoisomer 4 = 94:6, forholdet bestemt

ved hjælp af HPLC) (1,33 g; 2,5 mmol) og 1,2-dichlorethan (10 ml) omrøres ved +15 °C. Efter 73 timers forløb udhældes reaktionsblandingen i vand (20 ml), og der filtreres gennem celite, filtratet vaskes med methylenchlorid (10 ml).

Den organiske fase vaskes med vand (2 x 20 ml), og der tørres over natriumsulfat.

Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk giver en remanens (0,95 g), hvori de diastereoisomere C og D af esteren findes i forholdet C:D = 79:21, bestemt ved hjælp af <sup>1</sup>H-NMR-analyse ved 60 MHz.

I et analogt forsøg udført parallelt, hvori vand (0,1 g; 6 mmol) sættes til reaktionsblandingen inden tilsætning af natriumtetrafluorborat var forholdet mellem de diastereoisomere efter 73 timer C:D = 94:6.

#### EKSEMPEL 47

##### Fremstilling af 1-(4-chlorphenyl)-3-methyl-butan-1-on

1-Methyl-butyrylchlorid (128,6 g; 1,07 mol) sættes i løbet af 15 minutter til en suspension af aluminiumchlorid (153,8 g; 1,15 mol) i methylenchlorid (200 ml) afkølet til -5 °C og omrørt i en inert atmosfære.

Efter tilsætningen er fuldført opvarmes blandingen til +20 °C, og chlorbenzen (100 g; 0,89 mol) tilsættes i løbet af 15 minutter. Reaktionsblandingen opvarmes til +45 °C i 7 timer, herefter afkøles til stuetemperatur, og der udhældes under omrøring i koncentreret saltsyre (200 ml) og is (1500 g).

Den vandige fase ekstraheres med methylenchlorid (3 x

300 ml).

De organiske ekstrakter vaskes med 1% natriumhydroxidopløsning (3 x 700 ml) og vand (3 x 700 ml). Efter tørring over natriumsulfat afdampes det organiske opløsningsmiddel under reduceret tryk, hvorefter der opnås en remanens (161 g) der efter omkrystallisation med n-hexan (100 ml) giver 1-(4-chlorphenyl)-3-methylbutan-1-on (121,5 g; 0,62 mol; udbytte 69,4%).

Smp. = 39 - 40°

10 I.R. (Nujol) = 1680 - 1700  $\text{cm}^{-1}$  (udstrakt C = O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) (90 MHz):  $\delta$  (ppm):

0,97 'd, 6H, J = 6,7 Hz); 2,27 (m, 1H,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,7$  Hz); 2,77 (del AB af et ABX system, 2H); 7,3 - 7,9 (AA'BB', 4H atomatiske protoner).

15 EKSEMPEL 48

Fremstilling af 2-(4-chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

En blanding af 1-(4-chlorphenyl)-3-methylbutan-1-on (40,0 g; 0,204 mol), 2(R),3(R)-dihydroxy-butandisyredimethylester (92,4 g; 0,407 mol) og trimethylorthoformiat (43,1 g; 0,406 mol) opvarmes gradvist til fuldstændig opløsning (60 °C). Methansulfonsyre (1,4 g; 0,015 mol) sættes til opløsningen, der herefter opvarmes til 75 °C.

25 Efter en reaktionstid på 3 timer afkøles blandingen til stuetemperatur og udhældes i en 10% natriumbicarbonatopløsning (250 ml) under kraftig omrøring. Den vandige fase ekstraheres med methylenchlorid (2 x 250 ml), og de organiske ekstrakter vaskes med vand (2 x 400 ml).

30 Efter tørring af den organiske fase over natriumsulfat afdampes opløsningsmidlet under reduceret tryk.

Den tilbageblevne remanens (68,7 g) chromatograferes over silicagel (elueringsmiddel hexan:diethylether = 8:2).

5 2-(4-Chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),  
5(R)-dicarboxylsyredimethylester (41 g; 0,115 mol; udbytte 56,4%) opnås.

Smp. = 40 °C

$[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$  (c = 1%, CHCl<sub>3</sub>)

I.R. (Nujol) = 1770 - 1740 cm<sup>-1</sup> (udstrakt C = O)

10 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub>-TMS): δ (ppm): 0,87 (d, 6H, J = 6,9 Hz); 1,67 (m, 1H, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub> = 6,9 Hz); 1,86 (del AB af et ABX system, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,74 (ABq, 2H, J = 6,0 Hz); 7,2 - 7,4 (AA'BB', 4H aromatiske protoner).

15 EKSEMPEL 49

Fremstilling af 2-(1-brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester

---

20 En opløsning af brom (8,06 g; 0,05 mol) i 1,2-dichlor-ethan (18 ml) sættes i løbet af 1 1/4 time til en opløsning af 2-(4-chlorphenyl)-2-(2-methylpropyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (18,0 g; 0,05 mol) i 1,2-dichlorethan (180 ml), hvortil methansulfonsyre (3,6 g; 0,038 mol) forud var sat, idet reaktionsblandingen holdes i en inert atmosfære under omrøring ved

25 +15 °C. Efter 1 time ved 15 °C udhældtes blandingen i 10% natriumcarbonatopløsning (400 ml) under kraftig omrøring, og der ekstraheres med methylenchlorid (2 x 250 ml).

30 Den organiske fase vaskes med vand (2 x 400 ml), og der tørres over natriumsulfat.

Efter afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk fås en remanens (20,5 g), der indeholder de to diastereoisomere af 2-(1-brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester betegnet 21 og 22 i forholdet 21:22 = 97:3 (forholdet bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) analyse og bekræftet ved HPLC-analyse).

Ved omkrystallisation med n-hexan (60 ml) fås den diastereoisomere 21 (13,6 g; 0,031 mol; udbytte 62,5%), der viste sig at være ren ved  $^1\text{H-NMR}$ -analyse (300 MHz).  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)

Diastereoisomer 21 (RRS): 0,93 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz); 0,98 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); 1,70 (m, 1H,  $J_{\text{CH-CH}} = 1,8$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_2} = 6,6$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_3} = 6,9$  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 aromatiske protoner).

HPLC-analysen blev udført under følgende betingelser:

Hewlett Packard-instrument model 1090 med U.V. variabel bølgelængde U.V.-detektor (model 1040 DAD).

20 Analysebetingelser:

- Brownlee søjle LABS RP 8 (5  $\mu$ liter) kugler; 250 ml x 4,6 mm (indre diameter)
- opløsningsmiddel A: dobbeltdestilleret vand
- opløsningsmiddel B: methanol
- 25 - strømningshastighed: 1,7 ml/min.
- procent opløsningsmiddel B: 63%
- søjletemperatur: 40 °C
- bølgelængde ( $\lambda$ ): 230 nanometer
- injektion 5  $\mu$ liter af en opløsning indeholdende 0,5
- 30 mg/ml produkt i methanol

- tilbageholdelsestider:

diastereciser 21 = 11,71 min.

diastereoisomer 22 = 12,85 min.

## Eksempel 50

Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoyloxy]-butanedisyredimethylester

---

En opløsning af sølvtetrafluoroborat (1,6 g, 8,2 mmol) i 1,2-dichlorethan (15 ml) sættes i løbet af 20 minutter til en blanding af 2-(1-brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (diastereoisomer 21) (3 g, 6,9 mmol), vand (0,2 g) og 1,2-dichlorethan (18 ml) ved 20 °C. Reaktionsblandingen opvarmes 7 timer ved 50 °C, afkøles til 20 °C og udhældes i vand (50 ml). Blandingen filtreres på celit, og bundfaldet vaskes med dichlormethan (30 ml).

Den organiske fase fraskilles, der vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og koncentreret i vakuum.

Rensning af den urensede reaktionsblanding (2,3 g) ved søjlechromatografi (silicagel; elueringsmiddel hexan:diethylether = 1:1) giver den rene diastereoisomer 2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoyl]-butanedisyredimethylester K (1,95 g, 5,2 mmol; udbytte 75,9 %).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-TMS) delta (ppm):  
 0,68(d, 3H, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub>=6,9 Hz); 1,06(d, 3H, J=6,2 Hz); 2,33(m, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=10,6 Hz, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub>=6,9 Hz, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub>=6,2 Hz); 3,22(d, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=6,95 Hz); 3,24(d, 1H, J=10,6 Hz); 3,30(s, 3H); 3,77(s, 3H); 4,63(dd, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=2,6 Hz); 5,36(d, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=2,6 Hz); 7,21-7,28(AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

## Eksempel 51

Fremstilling af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoyloxy]-butandisyre.

---

En blanding af 2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorophenyl)-3-

methylbutanoyl]-butandisyredimethylester (diastereoisomer K) (1 g, 2,6 mmol), 1,2-dimethoxyethan (18,3 ml) og koncentreret saltsyre (18,3 ml) opvarmedes ved 70 °C i 1 time under omrøring. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, udhældedes i vand (50 ml) og ekstraheredes med dichlormethan (2 x 50 ml). Den organiske fase ekstraheredes med en 10 % vandig opløsning af natriumbicarbonat (4 x 50 ml). Den vandige fase syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1 og ekstraheredes med dichlormethan (3 x 50 ml). Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat, filtreredes og koncentreredes i vakuum.

OmkrySTALLISATION af remanensen 80,8 g) gav den rene 2(R)-hydroxy-3(R)-[2(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutanoyl]-butandisyre (0,4 g) (diastereoisomer L).  
Smp. = 173 - 175 °C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-TMS) delta (ppm): Diastereoisomer L (RRS) 0,56(d, 3H, J=6,7 Hz); 0,94(d, 3H, J=6,5 Hz); 2,20(m, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=6,7 Hz, J<sub>CH-CH<sub>3</sub></sub> = 6,5 Hz, J<sub>CH-CH</sub>=10,4 Hz); 3,16(d, 1H, J=10,4 Hz); 4,65(d, 1H, J<sub>CH-CH</sub>=2,1 Hz); 5,33(d, 1H, J=2,1 Hz); 7,00-7,27(AA'BB', 4H aromatiske protoner).

<sup>1</sup>H-NMR analyse udført på den tilsvarende dimethylester, der var fremstillet ved omsetning med diazomethan, viste kun tilstedeværelsen af diastereoisomeren K (RRS).

Eksempel 52

Fremstilling af (+)-2(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutansyre.

En blanding af den diastereoisomere K (0,9 g, 2,3 mmol), 1,4-dioxan (16 ml) og koncentreret saltsyre (16 ml) opvarmedes under omrøring i 18 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, der fortyndedes med vand (30 ml), og ekstraheredes med dichlormethan (3 - 20 ml). Den organiske fase ekstraheredes med 10 %

vandig opløsning af natriumbicarbonat (5 x 10 ml). Den vandige fase syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheredes med dichlormethan (5 - 10 ml). Den samlede organiske fase vaskedes med vand, tørredes  
5 over natriumsulfat og koncentreredes i vakuum.

Oprensning af den urensede reaktionsblanding (0,25 g) ved hjælp af søjlechromatografi (silicagel; elueringsmiddel hexan:diethylether=80:20) gav den rene 2(S)-(4-chlorphenyl)-3-methylbutansyre (0,2 g).  
10  $[\alpha]_D^{20} = +38,6^\circ$  (c=1 %, chloroform)

#### Eksempel 53

#### Fremstilling af 2-(1(S)-brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

En opløsning af den diastereoisomere 21 (10 g, 23 mmol) i dichlormethan (10 ml) sattes dråbevis i løbet af 15 minutter ved 20 °C til en opløsning af natriumhydroxid (2 g, 50,6 mmol) i vand (25 ml) og methanol (100 ml). Reaktionsblandingen henstod i 1 time ved 20 °C og opløsningsmidlet fjernedes under reduceret tryk. Vand (100 ml) tilsattes. Den fremstillede opløsning syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheredes med diethylether (3 x 75 ml). Den organiske fase ekstraheredes med en 10 % vandig opløsning af natriumbicarbonat (3 x 75 ml). Den vandige fase syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1 og der ekstraheredes med diethylether (3 x 75 ml). De samlede organiske ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav 2-(1(s)-brom-2-methylpropyl)-2-(4-chlorphenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (diastereoisomer 23) (7,2 g, 19,8 mmol; udbytte 86 %).  
30  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -TMS) delta (ppm): diastereoisomer 23(RRS)

0,92(d, 3H, J=6,6 Hz); 0,98(d, 3H, J=6,2 Hz); 1,58(m, 1H,  $J_{\text{CH-CH}}=1,8$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_3}=6,6$  Hz,  $J_{\text{CH-CH}_2}=6,2$  Hz); 4,37(d, 1H, J=1,8 Hz); 4,86(ABq, 2H, J=6,2 Hz); 7,36-7,46(AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

- 5 Tilstedeværelsen af én diastereoisomer bekræftedes ved HPLC analyse udført på en prøve af den tilsvarende dimethylester (diastereoisomer 21) fremstillet ved omsætning med diazomethan.

#### Eksempel 54

- 10 Fremstilling af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre-N,N,N',N'-tetraethylamid.

- En blanding af 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester (9,36 g, 25 mmol), diethylamin (25 ml) og vand (20 ml) henstod under omrøring  
15 15 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlerne fjernedes ved afdampning under reduceret tryk ved stuetemperatur.

- Remanensen tilsattes diethylether (50 ml), og blandingen opvarmedes 1 time med tilbagesvaling; herefter afkøledes den til stuetemperatur, der filtreredes, og filtratet  
20 tørredes under reduceret tryk.

Der fremstilledes 2-ethyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid (11 g, 24 mmol; udbytte 96 %).

Smp. = 108-112 °C

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -TMS) delta (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,  $\Delta\gamma=17,8$  J=8 Hz); 6,9-7m8(6H, aromatiske protoner).

IR (Nujol): 1605, 1630 (udstrakt C=O)

## Eksempel 55

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre-N,N,N',N'-tetraethylamid.

---

- 5 En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 3 og 4 i forholdet 3:4=9:1 (6,65 g, 12,5 mmol), diethylamin (27,5 ml) og vand (20 ml) henstod under omrøring ved stuetemperatur i 15 timer.
- 10 Opløsningsmidlerne fjernedes under reduceret tryk. Diethylether (50 ml) sættes til remanensen. Det uopløselige materiale frafiltreredes, der vaskedes med diethylether og tørredes under reduceret tryk. Den diastereoisomere blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid 24 og 25 (6,75 g, 11 mmol; udbytte 88 %), opnåedes
- 15 i forhold på 24:25=9:1 (bestemt ved hjælp af  $^1\text{H-NMR}$ , 200 MHz)  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -TMS) delta (ppm) :  
 diastereoisomer 24 (RRS): 1,06(t, 12H, J=7 Hz); 1,69(d, 3H, J=1 Hz); 2,76(q, 8H, J=8 Hz) 4,00(s, 3H); 4,55(2H, ABq,  $\Delta\text{v}=35,1$ , J=8 Hz); 4,54(q, 2H, J=7 Hz); 7,2-8,2(5H, aromatiske protoner).
- 20

## Eksempel 56

Fremstilling af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R)-dicarboxylsyredinatriumsalt.

---

- 25 En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 3 og 4 i forholdet 3:4=9:1 (6,65 g, 12,5 mmol), natriumhydroxyd (1 g, 25 mmol), dimethoxyethan (10 ml), og vand (10 ml) henstod 2 timer ved stuetemperatur
- 30 under omrøring. Reaktionsblandingen fortyndedes med vand, og

der ekstraheredes med diethylether. Den vandige fase, koncentreredes under reduceret tryk til opnåelse af den diastereoisomere blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredinatriumsalt 26 og 27 (11,5 mmol; udbytte 92 %) i forholdet 26:27=9:1 (bestemt ved  $^1\text{H-NMR}$  200 MHz).

## Eksempel 57

Fremstilling af (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre fra en diastereoisomerblanding af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 7 og 8 i forholdet 7:8=93:7.

En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 7 og 8 i forholdet 7:8=93:7 (9,3 g, 18,45 mmol) og en vandig opløsning (110 ml) fremstillet ved at opløse  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (26,1 g) og  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (5,7 g) i vand (384 ml) opvarmedes under omrøring i 21 timer ved 100 °C. Reaktionsblandingen afkøledes ved stuetemperatur (pH 4,2), syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheredes med diethylether (2 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav en remanens, der på basis af GLC analyse udført på en prøve behandlet med diazomethan bestod af 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (4,33 g, 14,02 mmol; udbytte 76 %) og udgangsdiastereoisomeren 7 (1,3 g).

Rensning ved hjælp af søjlechromatografi af den urensede reaktionsmasse (silicagel; elueringsmiddel hexan: diethylether = 7:3) gav den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (4,22 g, 13,66 mmol; udbytte 74 %) i 97 % enantiomert overskud.

Smp. = 168-170 °C

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

HPLC analyse udført som beskrevet i J.Pharm.Sci. 68,  
112 (1979) viste et enantiomert forhold S(+):R(-)=98,5:1,5.

5 Det enantiomere forhold blev bekræftet ved  $^1\text{H-NMR}$  200 MHz analyse udført i  $\text{CDCl}_3$  under anvendelse af et optisk aktivt hjælpemiddel (europium (III) tris-[3-(eptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorat]) på den tilsvarende methylester, der var fremstillet ved at behandle en prøve med diazomethan.

#### Eksempel 58

10 En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 7 og 8 i forholdet 7:8=93,7 (2,27 g, 4,5 mmol) og af en vandig opløsning (31,5 ml) fremstillet ved at opløse  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (26,1 g) og  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (5,7 g) i vand (384 ml)  
15 opvarmedes under omrøring ved 100 °C i 42 timer. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 4,2) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57. (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (1,32 g, 4,2 mmol; udnytte 93 %) opnåedes i 97 % enantiomert overskud.  
20 Det enantiomere forhold S(+):R(-)=98,5:1,5 bekræftedes ved HPLC og ved  $^1\text{H-NMR}$  analyse udført som beskrevet i eksempel 57.

#### Eksempel 59

25 Fremstilling af den rene 2-(1(S)-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre diastereoisomer 7).

En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxyl-  
syre 7 og 8 i forholdet 7(RRS):8(RRR)=94:6 (134,42 g,  
30 0,266 mol) og en vandig opløsning (1726 ml) fremstillet ved

opløsning af  $K_2HPO_4$  (174 g) og  $KH_2PO_4$  (38 g) i vand (200 ml) opvarmedes 14 timer under omrøring ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes ved stuetemperatur (surt pH), syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og  
5 der ekstraheredes med diethylether (3 x 150 ml). De samlede organiske ekstrakter vaskedes med vand og tørredes og natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk gennem en remanens, der tørredes 12 timer under vakuum ved 80 °C. En opløsning af methansulfonsyre  
10 (1 ml) i methanol (2000 ml) tilsattes remanensen (118 g). Opløsningen opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling, afkøledes til stuetemperatur, neutraliseredes med natriumbicarbonat. Opløsningsmidlet fjernedes under reduceret tryk, og vand (1000 ml) sættes til remanensen. Opløsningen  
15 ekstraheredes med diethylether (2 x 500 ml). De forenede organiske ekstrakter vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og koncentreredes i vakuum. Oprensning af remanensen ved søjlechromatografi (silicagel; elueringsmiddel hexan:diethylether = 8:2) gav den rene 2-(1(S)-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5  
20 (R)-dicarboxylsyredimethylester 3 (56 g, 0,0105 mol).

En opløsning af natriumhydroxid (5,32 g, 0,133 mol) i vand (70 ml) sættes dråbevis i løbet af 1 time under omrøring til en opløsning af den diastereoisomere 3  
25 (35,4 g, 0,0665 mol) i methanol (250 ml) ved 20 °C. Reaktionsblandingen henstod 2 timer ved 20°C; herefter fjernedes methanolen under reduceret tryk, idet man opretholdt det oprindelige rumfang af opløsningen ved tilsætning af vand. Den opnåede vandige opløsning ekstraheredes med dichlormethan, der syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheredes med diethylether  
30 (3 x 100 ml). De forenede organiske ekstrakter vaskedes med vand, der syrnedes over natriumsulfat, filtreredes og koncentreredes i vakuum. Omkrystallisation af remanensen med dichlormethan gav den rene 2-(1(S)-bromethyl)-  
35

2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre (diastereoisomer 7).

Smp. = 184-186 °C

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

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, esadeuteroacetone-TMS) delta (ppm):  
 1,68(d, 3H, 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, aromatiske protoner).

Eksempel 60

- 10 Fremstilling af (+)-2(S)-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]propionsyre
- 

- En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 13 og 14 i forholdet 13:14=87:13 (3,29 g, 8,2 mmol)
- 15 sattes til en vandig opløsning (49 ml) af  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (4,26 g) og  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,93 g). Opløsningen (pH 6,6) opvarmedes under omrøring 68 timer ved 100 °C. Reaktionsblandingen afkølede til stuetemperatur (pH 5,5), der fortyndedes med vand (100 ml), syrnedes den koncentrerede saltsyre
- 20 til pH 1, og der ekstraheredes med diethylether (3 x 40 ml). Den organiske fase ekstraheredes med en 10 % vandig opløsning af natriumbicarbonat (6 x 40 ml). De forenede vandige ekstrakter syrnedes med koncentreret saltsyre til pH 1, og der ekstraheredes med diethylether (3 x 50 ml).
- 25 De samlede organiske ekstrakter vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og koncentreredes i vakuum. Rensning ved søjlechromatografi (silicagel: elueringsmiddel hexan:diethylether =8:2) gav den rene 2)4-(2-methylpropyl)-phenyl]-propionsyre (0,28 g).

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

## Eksempel 61

En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-  
 2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-di-  
 5 carboxylsyre 13 og 14 i forholdet 13:14=87:13 (3,29 g,  
 8,2 mmol) sættes til en vandig opløsning (115 ml af  
 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (16,4 g) og NaOH (0,82 g). Opløsningen (pH 5)  
 opvarmedes under omrøring i 90 timer ved 100 °C.

Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 3,5),  
 og der oparbejdedes som beskrevet i eksempel 60.

10 Der fremstilledes den rene 2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-  
 propionsyre (0,66 g).  
 $[\alpha]_D^{20} = +48,8^\circ$  (c=1 %, ethanol 95 %)

## Eksempel 62

15 En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-  
 2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-di-  
 carboxylsyre 7 og 8 i forholdet 7:8=94:6 (2,52 g, 5 mmol)  
 sættes til en vandig opløsning (70 ml) af KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 g)  
 og NaOH (1,4 g). Opløsningen (pH 6) opvarmedes 50 timer  
 ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetempera-  
 20 tur (pH 6,0) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel  
 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre  
 (1,3 g, 4,2 mmol; udbytte 84 %) opnåedes et enantiomert  
 overskud på 90 %.

25 Smp. = 168-170 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = +37,85^\circ$  (c=0,5 %, chloroform)

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=95:5 bekræftedes ved  
 HPLC og ved <sup>1</sup>H-NMR analyse som beskrevet i eksempel 57.

## Eksempel 63

Den rene diastereoisomere 2-(1(S)-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl-1,3-dioxolan-4(R)-dicarboxylsyre 7 (2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (1,4 g). Opløsningen (pH 6) opvarmedes 50 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes ved stuetemperatur (pH 5,9) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (1,02 g, 3,3 mmol, udbytte 66 %) opnåedes i 98 % enantiomert overskud.

Smp. = 168-170 °C

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

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=99:1 bekræftedes ved HPLC og ved  $^1\text{H}$ -NMR analyse udført som beskrevet i eksempel 57.

## Eksempel 64

Sammenlignende eksempel ved pH højere end 7.

Den rene diastereoisomer 8(RRS) 2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (2,5 g).

Opløsningen (pH 7,2) opvarmedes 50 timer ved 90 °C.

Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 7,0) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (0,88 g, 2,85 mmol; udbytte 57 %) opnåedes i 78 % enantiomert overskud.

Smp. = 166-168 °C

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

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=89:11 bekræftedes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

#### Eksempel 65

Sammenlignende eksempel ved pH højere end 7,5.

- 5 Den rene diastereoisomer 7(RRS) 2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (3 g).

10 Opløsningen (pH 7,65) opvarmedes 50 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 7,5) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (1,03 g, 3,33 mmol; udbytte 67 %) opnåedes i 74% enantiomert overskud.

- 15 Smp. = 164-168 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = +31,20^\circ$  (c=0,5 %, chloroform)

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=87:13 bekræftedes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

#### Eksempel 66

- 20 En blanding af de to diastereoisomere 7(RRS og (RRR) i forholdet 7:8=94:6 (2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (0,5 g).

Opløsningen (pH 5,1) opvarmedes 52 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 4,2) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

- 25 Der opnåedes den optisk rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (1,27 g, 4,11 mmol; udbytte 82 %).

Smp. = 167-169 °C

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

Den optiske renhed konfirmeredes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

5      Eksempel 67

Den rene diastereoisomer 7(RRS) (2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (0,5 g).

10      Opløsningen (pH 5,15) opvarmedes 52 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 4,2 g) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Der opnåedes den optisk rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-propionsyre (1,30 g, 4,20 mmol; udbytte 84 %).

15      Smp. = 168-170 °C

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

Den optiske renhed blev konfirmeret ved HPLC og ved  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

Eksempel 68

20      Den rene diastereoisomer 7 (RRS) (2,52 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (35 ml) fremstillet ved at opløse  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (26,1 g) og  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (5,7 g) i vand (384 ml).

25      Opløsningen opvarmedes 45 timer ved 100 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 4,1), og der oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Der opnåedes den optisk rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-

naphtyl)-propionsyre (1,3 g, 4,2 mmol; udbytte 84 %).

Smp. = 168-170 °C

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

5 Den optiske renhed konfirmeredes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

Eksempel 69

En blanding af de to diastereoisomere 7(RRS) og 8(RRR) i forholdet 7:8=93:7 (2,52 g, 5 mmol) sattes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g).

10 Opløsningen (pH 4,2) opvarmedes 50 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 3,2) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

15 Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphtyl)-propionsyre (0,65 g, 2,10 mmol; udbytte 42 %) opnåedes 94 % enantiomert overskud.

Smp. = 164-165 °C

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

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=97:3 bekræftedes ved HPLC og ved  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

20 Eksempel 70

25 En opløsning af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid 24(RRS) og 25(RRR) i forholdet 24:25=9:1 (2,93 g, 5 mmol) i vand (70 ml) opvarmedes 50 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 5,6), der oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphtyl)-propionsyre (0,58 g) opnåedes i 98% enantiomert overskud.

Smp. = 164-165 °C

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

- 5 Det enantiomere forhold S(+):R(-)=99,1 bekræftedes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

#### Eksempel 71

- 10 En blanding af de to diastereoisomere af 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4(R,5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid 24(RRS) og 25(RRR) i forholdet 24:25=9:1 (2,93 g, 5 mmol) sættes til en vandig opløsning (70 ml) af  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (10 g) og NaOH (0,5 g).

- 15 Opløsningen (pH 5,7) opvarmedes 50 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur (pH 4,2) og oparbejdedes som beskrevet i eksempel 57.

Den rene (+)-2(S)-(5-brom-6-methoxy-2-naphtyl)-propionsyre (0,54 g) opnåedes i 98 % enantiomert overskud.

Smp. = 166-168 °C

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

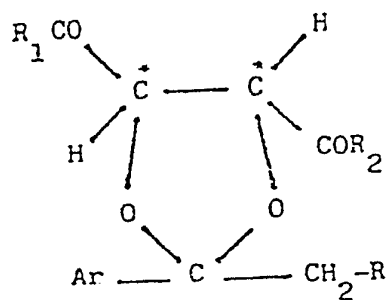
- 20 Det enantiomere forhold S(+):R(-)=99:1 bekræftedes ved HPLC og  $^1\text{H-NMR}$  som beskrevet i eksempel 57.

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive  
alpha-arylalkansyrer med formlen



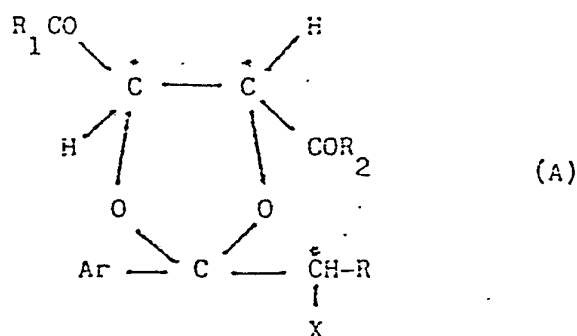
5 hvori R betegner en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgruppe og Ar betegner  
en monocyclisk-, polycyclisk- eller orthokondenseret  
polycyclisk aromatisk eller heteroaromatisk gruppe med  
indtil 12 carbonatomer i det aromatiske ringsystem som  
phenyl, diphenyl, naphthyl, thienyl eller pyrrolyl,  
der eventuelt er substitueret med én eller flere halo-  
10 genatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkylgrupper,  
benzyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxygrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylthiogrup-  
per, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoxygrup-  
per, phenoxy, thienylcarbonyl og benzoyl, k e n d e -  
t e g n e t ved, at en ketal med formlen



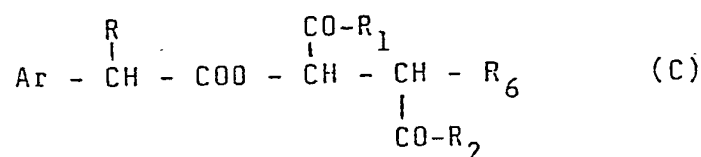
hvori

15 Ar og R betegner det ovenfor definerede;  
R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub>, der kan være ens eller forskellige betegner  
en hydroxy-, O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>-, OR<sub>3</sub>- eller N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)-gruppe, hvori  
R<sub>3</sub> betegner C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, phenyl eller  
benzyl; M<sup>+</sup> er kationen af et alkalimetal;  
20 R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub>, der kan være ens eller forskellige, betegner  
et hydrogenatom, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl-, en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl  
eller en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OH gruppe, hvor n er 1, 2 eller

3, eller hvor  $R_4$  og  $R_5$  sammen danner en  $-(CH_2)_m$ -gruppe, hvor  $m$  er 4 eller 5, eller en  $-CH_2-CH_2-R_7-CH_2CH_2$ -gruppe, hvori  $R_7$  betegner et oxygenatom, en NH-gruppe eller en  $N-(C_1-C_4)$  alkylgruppe, og hvori C-atomer mærket med en stjerne begge har (R)- eller (S)-konfiguration, halogeneres i alpha-stillingen til den tilsvarende ketal-gruppe med achirale halogenerende midler i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem  $-40$  og  $+30$  °C, hvorved der opnås en epimer blanding af alpha-halogenketalder med formlen



15 hvori Ar, R,  $R_1$  og  $R_2$  betegner det ovenfor definerede, og X betegner Cl, Br eller I, idet blandingen i det væsentlige eller overvejende består af én af de to enantiomert rene epimere, hvilken blanding omlejres til en enantiomer blanding af alpha-aryllalkansyrer med et enantiomert forhold i det væsentlige svarende til eller højere end det epimere forhold imellem udgangs-alpha-halogen-ketalderne, idet reaktionen foregår i et enkelt trin i et vandholdigt medium ved en pH-værdi mellem 20 4 og 6 og ved en temperatur mellem 20 og 100 °C eller i to trin i et medium uden indhold af alkoholer og glycoler under milde betingelser med fraskillelse af mellemprodukterne med formlen



hvor

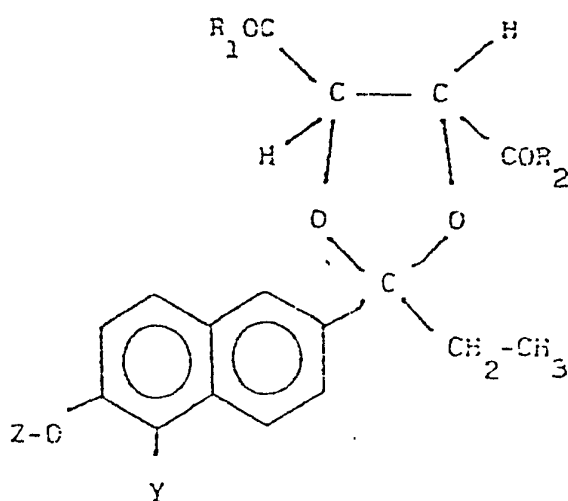
Ar, R, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som ovenfor, og R<sub>6</sub> betegner OH, Cl, Br, I, acetat, propionat eller benzoat, efterfulgt af hydrolyse.

5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det halogenerende trin udføres med et achiralt halogenerende system valgt blandt brom, kvaternære ammoniumperhalogenider, sulfurylchlorid, cuprichlorid eller bromid, N-chlorsuccinimid, pyridin eller pyrrolidonperbromid, hexachlor-2,4-cyclohexadienon, iod og iodchlorid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det halogenerende middel er brom.

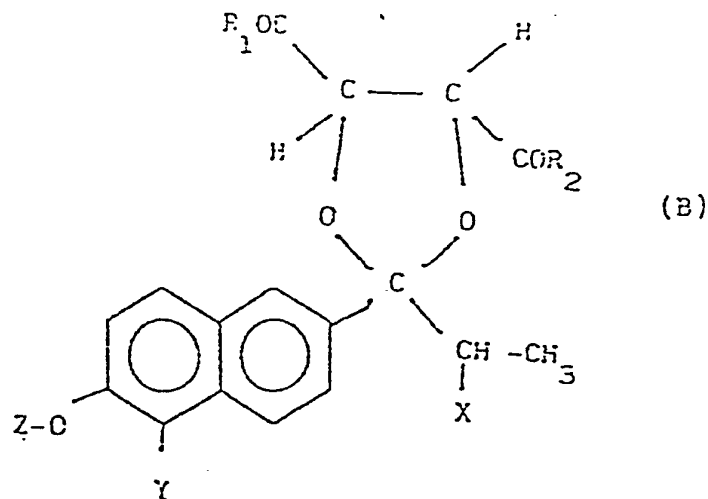
15 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at omlejringen udføres ved en pH-værdi mellem 4 og 6.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at en ketal med formlen



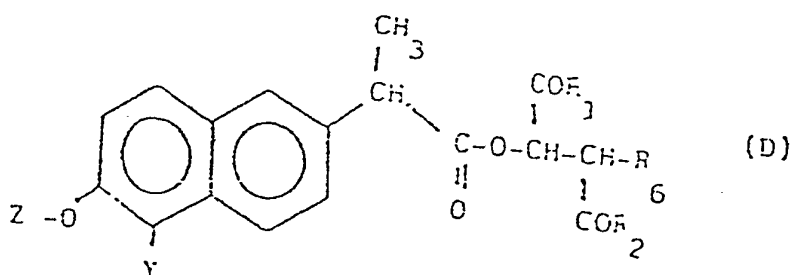
hvor R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som defineret i krav 1, Y betegner

et hydrogen-, chlor- eller bromatom, og Z betegner hydrogen, methyl eller alkalimetal, halogeneres i alpha-stillingen til ketalgruppen med et achiralt halogenerende middel, hvorved der opnås en epimer blanding af alpha-halogen-ketaler med formlen



hvor

$R_1$ ,  $R_2$ , Y og Z betegner det ovenfor definerede, og X betegner chlor, brom eller iod, og hvori de carbonatomer, der er mærket med en stjerne, begge har R-konfiguration, idet blandingen i det væsentlige eller overvejende består af den epimer, hvori carbonatomet, hvortil X er bundet, har S-konfiguration, hvorefter blandingen omlejres til de tilsvarende alpha-aryl-alkansyrer med et enantiomert forhold i det væsentlige lig med eller højere end det epimere forhold imellem udgangsketalerne, idet reaktionen foregår i et enkelt trin eller i to trin med fraskillelse af mellemprodukter med formlen



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ , Y, Z betegner det tidligere definerede, efterfulgt af hydrolyse og endvidere af hydrogenolyse, dersom Y betegner halogen.

- 5 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at halogeneringstrinnet udføres med brom i nærværelse af et inert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem  $-40$  og  $30$  °C.