

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163427 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3581/83

(22) Indleveringsdag: 05 aug 1983

(41) Alm. tilgængelig: 07 feb 1984

(44) Fremlagt: 02 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 aug 1982 IT 22760/82 07 mar 1983 IT 19930/83

(71) Ansøger: *ZAMBON S.P.A.; Via Cappuccini, 40; 36100 Vicenza, IT

(72) Opfinder: Claudio *Giordano; IT, Graziano *Castaldi; IT

(51) Int.Cl.5

C 07 C 59/64

C 07 C 57/30

C 07 D 333/24

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

(54) Særlig fremgangsmåde til fremstilling af alfa-arylalkansyrer og salte heraf ved omlægning af alfa-halogenalkylarylketaler

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammenlægning

3581-83

α -arylalkansyrer fremstilles ved omlægning af α -halogenalkylarylketaler under neutrale eller svagt alkaliske betingelser i nærværelse af et polært-protisk medium og efterfølgende hydrolyse af de fremstillede estere i samme reaktionsmedium.

Fremgangsmåden er let og økonomisk og udføre, og forbindelserne er lægemidler med antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning.

DK 163427 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af α -arylalkansyrer eller salte heraf der er ejendommelig ved omlejringen af en α -halogen-alkylarylketal under neutrale eller svagt basiske betingelser og i nærværelse af et polært-protisk medium og efterfølgende hydrolyse af den fremstillede ester i samme reaktionsmedium til fremstilling af den tilsvarende α -arylalkansyre.

Europæisk patentansøgning 34871 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af estere af α -arylalkansyrer via omlejringen af α -halogen-alkylarylketaler i nærværelse af en Lewis-syre. Ulemperne ved denne metode er, at reaktionen skal udføres i et vandigt medium og at de mere effektive Lewis-syrer er saltene af toksiske tungmetaller; som følge heraf er behovet for en omhyggelig rensning nødvendig, dersom slutproduktet skal anvendes til farmaceutiske formål. Denne rensning kan udføres med held ved at isolere esteren, men denne behandling besværliggøres af både omlejringen og hydrolysetrinene.

Yderligere har Lewis-syrerne en tendens til at reagere med oxygenatomerne i ketalgruppen og som følge heraf danne biprodukter, hvis mængde er afhængig af arten af den α -halogen-alkylarylketal og Lewis-syre, der anvendes.

Europæisk patentansøgning 48.136 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af α -arylalkansyrer, ved hvilken en α -sulfonyloxyketal hydrolyseres. Denne fremgangsmåde bygger på den forudsætning, at halogenatomet ikke er tilstrækkelig labilt til at fremme omlejringen uden en katalysator, der har affinitet over for halogen, medens det er velkendt, at sulfonyloxygrupperne ligesom tosyloxy- og mesyloxygrupperne er tilstrækkelig labile til at adskille sig fra substratet ved kontakt med et protisk-

polært medium.

På trods af den tilsyneladende lethed hvormed det sidste trin gennemføres, er denne fremgangsmåde kompliceret og besværlig fordi først omsættes en α -halogenketon
5 med et alkalimetallalkoxid til fremstilling af en α -hydroxyketal, der herefter behandles med et O-sulfonylerende middel til dannelse af den tilsvarende α -sulfonyloxyketal, og endelig underkastes α -sulfonyloxyketalen hydrolyse. Det antal trin, der er involveret, og de vanskeligheder, der er i forbindelse med at udføre fremgangsmåde i stor skala, bevirker at det er ønskeligt at have
10 en simplere og mere økonomisk metode.

Det har nu overraskende vist sig, at α -halogen-alkylarylketalerne undergår omlejring under neutrale eller svagt
15 alkaliske betingelser og i nærværelse af et protisk-polært substrat, hvorved man undgår den omvej, der er beskrevet i europæisk patentansøgning 48.136 såvel som de ulemper, der findes i forbindelse med fremgangsmåden beskrevet i europæisk patentansøgning 34.871.

20 Mere specielt omfatter fremgangsmåden ifølge opfindelsen omlejringen af en α -halogenalkylarylketal under neutrale eller svagt alkaliske betingelser og i nærværelse af et polært-protisk medium og efterfølgende hydrolyse af den fremstillede ester i samme reaktionsmedium til
25 fremstilling af den tilsvarende α -arylalkansyre eller et salt heraf.

De neutrale eller svagt basiske betingelser fås ved at tilsette puffer eller svage baser af enten organisk eller uorganisk oprindelse eller blandinger heraf. Eksempler
30 på typiske forbindelser er de alifatiske og aromatiske tertiære aminer og alkali- og jordalkalimetalsaltene af organiske og uorganiske syrer som f.eks. natriumbicar-

bonat, calciumcarbonat, kaliumacetat, triethylamin, methylpiperidin, methylpyrrolidin og dimethylanilin.

De protisk-polære medier ved den omhandlede fremgangsmåde er vand, alkoholer og blandinger heraf. Eksempler på alkoholer omfatter C_1 - C_{12} primære, sekundære og tertiære alkoholer og C_2 - C_{12} polyvalente alkoholer som f.eks. methanol, ethanol, butanol, isobutanol, sec butanol, 2-decanol, allylalkohol, ethylenglycol, 1,2-propan-diol, 1,3-propandiol, 1,10-decandiol, cis-2-buten-1,4-diol og lignende.

Udvælgelsen af det foretrukne protiske medium afhænger af dettes lipophile og hydrophile egenskaber såvel som arten af α -halogen-alkylarylketalen.

Som en regel forøger en nedgang i antallet af hydroxy-grupper som f.eks. i alkoholen og dioler med lange alifatiske kæder det protiske mediums lipophile egenskaber, og det fremmer for dets vedkommende opløsningen af de lav-polære ketal, men reducerer deres reaktionshastighed, der som en modsætning hertil, favoriseres af stærkt hydrophile protiske medier. Naturligvis forøges reaktionshastigheden også ved at hæve reaktionstemperaturen.

Sædvanligvis er reaktionstiden på fra mellem nogle få minutter og indtil ca. 12 timer, dersom en ketal med almindelig reaktivitet behandles ved en temperatur på fra 80 - 200 °C.

Når omlejringen er løbet til ende indstilles reaktionsblandingen pH til sur eller basisk reaktion for at hydrolysere esteren. Fortrinsvis hæves pH ved tilsætning af en base. Eksempler på passende baser omfatter alkali- og jordalkalimetallhydroxider og salte. Sædvanligvis er

dette trin løbet til ende inden for et tidsrum, der omfatter fra nogle få minutter til nogle timer ved en temperatur på fra 20 - 100 °C. På denne måde fås et salt af en α -arylalkansyre, der herefter eventuelt behandles med en syre til fremstilling af den fri α -arylalkansyre.

Eksempler på arylalkansyrer, der kan fremstilles ved den omhandlede fremgangsmåde, omfatter aclofenac, benoxaprofen, caroprofen, diclofenac, fenclofenac, fenoprofen, fentiazac, flurbiprofen, indoprofen, ibuprofen, isoprofen, ketoprofen, naproxen, piroprofen, suprofen, tolmetin, xenbucin og lignende.

Foretrukne ketaler, der anvendes som udgangsmaterialer, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har følgende formel



hvor A_r betegner en aromatisk ring valgt blandt

- (a) en phenylring substitueret med en eller to substituenten valgt blandt halogen, C_{1-6} alkyl og/eller C_{1-6} alkoxy,
- (b) en naphthylring substitueret med en eller to substituenten valgt blandt halogen og C_{1-4} alkoxy,
- (c) en pyrrolylring substitueret med en eller to grupper valgt blandt C_{1-4} alkyl og C_{1-4} alkylphenyl,
- (d) chlor-carbazolyl,

- (e) benzoxazolyl substitueret med en chlorphenylgruppe,
- (f) thiazolyl substitueret med en eller to grupper valgt blandt phenyl og chlorphenyl, og
- (g) thienyl,

5 R' og R" betegner uafhængigt en mættet eller umættet, lige eller forgrenet alkylgruppe med fra 1-6 C-atomer, eller, dersom de tages sammen, betegner de en mættet eller umættet, lige eller forgrenet alkylengruppe, der udgør en del af en alicyclisk ring med fra 5-7 led,

10 X betegner halogen,

α -Halogen-alkylarylketalerne kan fremstilles ved velkendte metoder.

Eksempler på metoder, der er velegnede til fremstilling af α -halogen-alkylarylketalerne omfatter anvendelsen af
15 en sur katalysator som f.eks. p-toluensulfonsyre (J. Org. Chem. 21, 1366 (1956); ibidem, 22, 662, (1957); Synthesis 23, (1974), aktivt montmorillonit (Bull. Soc. Chim. France, 2558 (1975)), BF_3 etherat (Bull. Soc. Chim. France 1763 (1975)) og citronsyre (U.S.A. patentskrift nr.
20 3 936 398). En forbedring af sidstnævnte metode omfatter anvendelsen af citronsyre i nærværelse af hydroquinon, der virker som en polymeriseringsinhibitor (Bull. Soc. Chim. France, 1973 (1975)).

Det vand, der opstår under reaktionen, fjernes ved azeotropisk destillation med passende opløsningsmiddel som
25

f.eks. benzen, toluen, cyclohexan og lignende eller ved hjælp af dehydratiserende midler som f.eks. vandfrit CuSO_4 , et trialkylorthoformiat, molekylar si og lignende (Synthesis, 501 (1981)).

- 5 Andre velkendte fremgangsmåder til at fremstille ketalerne er trans-ketaliseringen, hvilket består af omsætning af en keton med en alkohol i nærværelse af en ketal som f.eks. 2,2-dimethoxypropan og en sur katalysator (J. Org. Chem. 25, 521 (1960)) og omsætningen af en alkohol med
10 en passende enol-ether i nærværelse af en sur katalysator (Bull. Soc. Chim. France, 264 (1979)).

Eksempler på velkendte α -halogen-alkylarylketaler omfatter:

- 15 - 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propan,
- 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-isobutylphenyl)propan,
- 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan,
og
- 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxolan.
20

Eksempler på endnu ikke beskrevne α -halogen-alkylarylketaler, der kan fremstilles ved velkendte metoder er:

- 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-methoxyphenyl)propan
25 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 - TMS) delta (ppm): 1,45 (d, 3H); 3,15 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,5 (q, 1H); 6,85-7,6 (m, 4H).

2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-isobutylphenyl)propan
 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 - TMS) delta (ppm); 0,9 (d, 6H); 1,5 (d, 3H); 1,7-2,2 (m, 1H); 2,6 (d, 2H); 3,2 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 4,5 (q, 1H); 7,1-7,6 (m, 4H).

2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan, smp. 89 - 90 °C.

2-(1'-bromethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxan
¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃ - TMS) delta (ppm): 1,65 (d, 3H),
 5 3,6-4 (m, 6H); 3,85 (s, 3H); 4,1 (q, 1H); 7-7,7 (m, 4H).

2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan
¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃ - TMS) delta (ppm): 1,20 (m, 2H);
 1,68 (d, 3H); 3,90 (m, 4H); 3,96 (s, 3H); 4,30 (q, 1H);
 7,12-7,98 (m, 6H).

10 2-bromethyl)-5-(2'-butyl)-5-methyl-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxan.

2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(4'-isobutylphenyl)-2,3-dioxan, kgp. 135 - 138 °C (0,6 mm Hg).

15 2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(5'-brom-6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan, smp. 143 - 145 °C.

2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(2'-thienyl)-1,3-dioxan, kgp. 78 - 80 °C (0,5 mm Hg).

20 2-(1'-bromethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan
¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃ - TMS) (ppm); 1,6 (d, 3H), 3,8 (s, 3H); 3,8-4,2 (m, 4H); 4,4 (q, 1H); 6,85-7,6 (m, 4H).

Særlige værdifulde hidtil ukendte α-halogen-alkylaryl-ketaler med formlen I er de, hvori R' og R" sammen betegner en lige eller forgrenet umættet alkylidengruppe, der danner en ring med 7 led.

25 Disse er beskrevet i italiensk patentansøgning nr. 19930 A/83 indleveret 7. marts 1983 og omhandles i dansk patentansøgning nr. 3583/83.

Følgende eksempel illustrerer opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsyre

5 a) En blanding af 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propan (3,39 g, 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g, 0,012 mol) og 1,10-decandiol (5 g) opvarmes 6 timer til 170 °C.

10 Herefter sænkes temperaturen til 70 °C, og der tilsættes 30% kaliumhydroxid, reaktionsblandingen opvarmes til 100 °C i 5 timer. Dernæst afkøles blandingen til stuetemperatur den udhældes i vand (100 ml) og ekstraheres med methylenchlorid (3 x 100 ml).

15 Det vandige lag syrnes med koncentreret saltsyre, hvorved der opnås et bundfald, der består af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionsyre (1,38; 0,006 mol). Udbytte 60%; smp. 155 - 156 °C.

20 b) Ved at erstatte 1,10-decandiolen med ethylenglycol (40 ml) i fremgangsmåden fra eksempel 1a og i øvrigt opvarme reaktionsblandingen til 125 °C i 8 timer fås titelforbindelsen (1,9 g; 0,0082 mol). Udbytte 82%; smp. 155 - 157 °C.

25 c) Ved at erstatte 1,10-decandiolen med allylalkohol (50 ml) i fremgangsmåden fra eksempel 1a og i øvrigt opvarme reaktionsblandingen med tilbagesvaling i 48 timer fås titelforbindelsen (1,2 g; 0,0052 mol). Udbytte 52%; smp. 155 - 156 °C.

d) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-

naphthyl)-1,3-dioxolan (3,37; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (50 ml) opvarmes til 125 °C i 16 timer.

5 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,61 g; 0,007 mol). Udbytte 70%, smp. 155 - 156 °C.

10 e) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxolan (2,68 g; 0,008 mol), dikaliumphosphat (1,36 g; 0,0095 mol), monokaliumphosphat (1,44 g; 0,01 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes 16 timer til 125 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,25 g, 0,005 mol). Udbytte 62,5%; smp. 155 - 156 °C.

15 f) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxolan (13,48 g; 0,042 mol), kaliumbicarbonat (6 g; 0,06 mol) og ethylenglycol (200 ml) opvarmes i 18 timer til 125 °C.

20 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (6,91 g; 0,03 mol). Udbytte 71,5%; smp. 155 - 156 °C.

25 g) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan (3,51 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og 1,3-propandiol (50 ml) opvarmes til 125 °C i 8 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (2,25 g; 0,0098 mol). Udbytte 98%; smp. 155 - 156 °C.

h) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(6'-

methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan (3,79 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes til 125 °C i 4 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (2,1 g; 0,0091 mol). Udbytte 91%; smp. 154 - 155 °C.

i) En blanding af 2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-(1'-bromethyl)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (1,09 g; 0,003 mol), cis-2-buten-1,4-diol (10 ml) og kaliumacetat (0,40 g; 0,004 mol) opvarmes til 125 °C i 1 time.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (0,6 g; 0,0026 mol). Udbytte 87%; smp. 155 - 156 °C.

1) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxolan (3,37 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (30 g) opvarmes til 150 °C i 24 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,61 g; 0,007 mol). Udbytte 70%; smp. 155 - 156 °C.

EKSEMPEL 2

2-(4'-Methoxyphenyl)-propionsyre

a) En blanding af 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-methoxyphenyl)-propan (2,89 g; 0,01 mol), calciumcarbonat (1 g; 0,01 mol), methanol (7 ml) og vand (3 ml) opvarmes med tilbagesvaling i 35 timer. Herefter afkøles reaktionsblandingen til 25 °C og oparbejdes som beskrevet i eksempel la, hvorved titelforbindelsen opnås (1,69 g; 0,0094 mol). Udbytte 94%; smp. 55 °C.

b) En blanding af 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-methoxyphenyl)propan (2,89 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol), 1,2-propandiol (16 ml) og vand (8 ml) opvarmes til 95 °C i 3 timer.

5 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,71 g; 0,0095 mol). Udbytte 95%; smp. 57 °C.

c) En blanding af 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-methoxyphenyl)propan (2,89 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og n-butanol (40 ml) opvarmes i 32 timer til
10 115 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,60 g; 0,0089 mol). Udbytte 89%; smp. 56 - 57 °C.

d) En blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-
15 1,3-dioxan (3,01 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes til 115 °C i 4 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,70 g; 0,0094 mol). Udbytte 94%; smp.
20 56 - 57 °C.

e) En blanding af 2-(1-bromethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (3,01 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og 1,3-propandiol (40 ml) opvarmes til 115 °C i 4 timer.

25 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,73 g; 0,0096 mol). Udbytte 96%; smp. 57 °C.

f) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (2,87 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g;

0,012 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes til 115 °C i 15 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,44 g; 0,008 mol). Udbytte 80%; smp. 57 °C.

- 5 g) En blanding af 2-(1-bromethyl)-5-(2'-butyl)-5-methyl-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (3,68 g; 0,01 mol), ethylenglycol (40 ml) og kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) opvarmes i 4 timer til 125 °C.

- 10 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,7 g; 0,0094 mol). Udbytte 94%; smp. 56 °C.

- 15 h) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(4'-methoxy)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (3,13 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes 1 time ved 115 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,52 g; 0,0085 mol). Udbytte 85%; smp. 57 °C.

- 20 i) Ved at erstatte ethylenglycolen i eksempel 2h med cis-2-buten-1,4-diol (40 ml) og iøvrigt opvarme reaktionsblandingen 3 timer til 125 °C og derefter arbejde som beskrevet i eksempel la fås titelforbindelsen (1,52 g; 0,0085 mol). Udbytte 85%; smp. 55 - 57 °C.

EKSEMPEL 3

2-(4'-Isobutylphenyl)-propionsyre

- 25 a) En blanding af 2-brom-1,1-dimethoxy-1-(4'-isobutylphenyl)propan (3,15 g; 0,01 mol), kaliumacetat (12 g; 0,012 mol), n-butanol (12 ml), 1,2-propandiol (16 ml)

og vand opvarmes i 67 timer ved 95 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,75 g; 0,0085 mol). Udbytte 85%; smp. 76 - 77 °C.

5 b) Ved at ombytte n-butanol, 1,2-propandiol og vand i fremgangsmåden i eksempel 3a med ethylenglycol (100 ml) og iøvrigt opvarme reaktionsblandingen i 16 timer til 125 °C og herefter arbejde som beskrevet i eksempel 1a opnås titelforbindelsen (1,64 g; 0,008 mol). Udbytte 80%;
10 smp. 76 - 77 °C.

c) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(4'-isobutylphenyl)-1,3-dioxan (3,55 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,29 g; 0,012 mol) og cis-2-buten-1,4-diol (40 ml) opvarmes i 3 timer til 125 °C.

15 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,93 g; 0,0093 mol). Udbytte 93%; smp. 77 °C.

d) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-2-(4'-isobutylphenyl)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (3,39 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (50 ml) opvarmes i 25 timer til 115 °C.
20

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,89 g; 0,0092 mol). Udbytte 92%; smp. 77 °C.

25 e) Ved at erstatte ethylenglycolen i fremgangsmåden i eksempel 3d med cis-2-buten-1,4-diol (40 ml) og iøvrigt opvarme reaktionsblandingen i 3 timer til 125 °C og herefter arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,85 g; 0,009 mol). Udbytte 90%; smp. 76 -

77 °C.

5 f) En blanding af 2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(4'-isobutyl)-1,3-dioxan (3,55 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (30 g) opvarmes 24 timer til 150 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,4 g; 0,007 mol). Udbytte 70%; smp. 76 - 77 °C.

10 g) En blanding af 2-(1'-chlorethyl)-5,5-dimethyl-2-(4'-isobutylphenyl)-1,3-dioxan (68,4 g; 0,23 mol), ethylen-glycol (92,5 ml), 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (36 g) og kaliumacetat opvarmes 2 timer til 195 °C.

15 Herefter afkøles blandingen til 90 °C og oparbejdes som beskrevet i eksempel 1a, hvorved titelforbindelsen opnås (23,1 g; 0,112 mol). Udbytte 48%; smp. 76 - 77 °C.

EKSEMPEL 4

4'-Methoxyphenyleddikesyre

20 En blanding af 2-bromethyl-2-(4'-methoxyphenyl)-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (2,99 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og cis-2-buten-1,4-diol (40 ml) opvarmes til 125 °C i 3 timer.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (1,5 g; 0,009 mol). Udbytte 90%; smp. 86 - 87 °C.

EKSEMPEL 52-(5'-Brom-6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionsyre

5 En blanding af 2-(1-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(5'-brom-6'-methoxy-2'-naphthyl)-1,3-dioxan (4,58 g; 0,01 mol), kaliumacetat (1,2 g; 0,012 mol) og ethylenglycol (40 ml) opvarmes 24 timer til 125 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titel-forbindelsen (2,8 g; 0,009 mol). Udbytte 90%; smp. 161 - 163 °C.

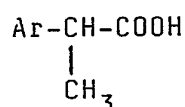
10 EKSEMPEL 62-(2'-Thienyl)-propionsyre

15 En blanding af 2-(1'-bromethyl)-5,5-dimethyl-2-(2'-thienyl)-1,3-dioxan (28,7 g; 0,094 mol), ethylenglycol (32,5 g; 0,52 mol), 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (13,75 g; 0,13 mol) og kaliumacetat (10,25 g; 0,11 mol) opvarmes 5 timer til 150 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 1a fås titelforbindelsen (11,7 g; 0,075 mol). Udbytte 80%; kogepunkt 98 - 100 °C/0,5 mm Hg.

P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af α -arylalkansyrer med formlen



5 hvor Ar betegner en phenyl- eller naphthylgruppe, der er substitueret med en eller to halogen-, C_{1-6} alkyl- og/eller C_{1-6} alkoxy-substituent, eller Ar betegner en thienylgruppe, samt salte heraf ved omlejring af en α -halogen-alkylarylketan med formlen I



10 hvor Ar betegner det ovenfor angivne, R' og R'' betegner uafhængigt en mættet eller umættet lige eller forgrenet C_{1-6} alkylgruppe, eller R' og R'' danner sammen en mættet eller umættet lige eller forgrenet alkylengruppe, der udgør en del af en alicyclisk ring med 5-7 led, og X betegner et halogenatom, k e n d e t e g -

15 n e t ved, at omlejringen udføres under neutrale eller svagt alkaliske forhold, hvilket opnås ved tilsætning af et puffermiddel eller en organisk eller uorganisk svag base eller en blanding af disse i nærvær af et polært protisk medium, der indeholder vand eller en alkohol eller en blanding heraf, og at den således frem-

20 stillede ester hydrolyseres i samme reaktionsmedium til opnåelse af den tilsvarende α -arylalkansyre eller et salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

ved, at alkoholen er valgt blandt C_1 - C_{12} primære, sekundære og tertiære alkoholer og C_2 - C_{12} polyvalente alkoholer.

- 5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet og gnet ved, at esteren hydrolyseres ved hjælp af en base til opnåelse af et salt af den tilsvarende α -arylalkansyre, hvilket salt eventuelt behandles med en syre til opnåelse af den frie α -arylalkansyre.