



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 173055

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 C 59/64, C 07 B 53/00

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	920816	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	02.03.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	02.04.85	(30) Prioritet	06.04.84, IT, 7204/84
(41) Alm. tilgj.	07.10.85		06.08.84, IT, 7206/84
(44) Utlegningsdato	12.07.93		06.08.84, IT, 7207/84
(62) Avdelt fra 851350			

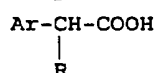
(71) Patent søker	Zambon SpA, Via Cappuccini, 40, Vicenza, IT
(72) Oppfinner	Claudio Giordano, Vicenza, IT Graziano Castaldi, Briona, IT Fulvio Uggeri, Codogno, IT Silvia Cavicchioli, Costermano, IT
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av α -arylalkansyrer

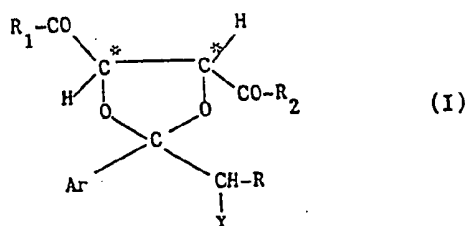
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling
av α -arylalkansyrer av formel



hvor Ar betegner en eventuelt substituert arylgruppe og R betegner C_1 - C_4 -alkyl, ved at et ketal av formel I



hvor Ar betegner en eventuelt substituert arylgruppe; R betegner C_1 - C_4 -alkyl; R_1 og R_2 , som er lik eller forskjellig, betegner hydroxy, en

O^{M} , OR_3 eller $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_5 \end{array}$ gruppe;

R_3 betegner C_1 - C_{24} -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, fenyl eller benzyl; M' betegner kationen av et alkalimetall; R_4 og R_5 som er lik eller forskjellig, betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_4 -alkyl, C_5 - C_6 -cykloalkyl, $(\text{CH}_2)_n$ - CH_2OH gruppe hvor $n=1, 2$ eller 3 , eller hvor R_4 og R_5 sammen betegner en gruppe $(\text{CH}_2)_m$ hvor $m=4$ eller 5 , en gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hvori R_6 er et oxygenatom, en N-H- eller N- $(\text{C}_1$ - C_4)-alkylgruppe; X betegner et klor-, brom- eller jodatomb, en hydroxy-, acyloxy-, alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe; og hvor carbonatomene merket med en stjerne, begge samtidig er i R- eller S-konfigurasjon, omleires i et enkelt trinn eller i to trinn, er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av optisk aktive alfa-arylalkansyrer. Det er vel kjent at alfa-arylalkansyrer representerer en stor klasse av forbindelser hvor mange av disse er anvendbare som anti-inflammatoriske og analgetiske legemidler.

Blant disse kan nevnes 2-(4-isobutylfenyl)-propionsyre kjent som Ibuprofen, 2-(3-fenoksyfenyl)-propionsyre kjent som Fenoprofen, 2-(2-fluor-4-difenyl)-propionsyre kjent som Flurbiprofen, 2-[4-(2-thienylcarbonyl)-fenyl]-propionsyre kjent som Suprofen, 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre hvis S(+) isomer er kjent som Naproxen.

En annen gruppe av alfa-arylalkansyrer er anvendbare som mellomprodukter for fremstilling av pyrethroidinsecticider, blant hvilke 2-(4-klorfenyl)-3-methylsmørsyre og 2-(4-difluor-methoxyfenyl)-3-methylsmørsyre kan nevnes.

Mange alfa-arylalkansyrer har minst et asymmetrisk senter på carbonatomet i alfastilling til carboxylgruppen, og de foreligger følgelig i form av stereoisomerer. Ofte er en definitivt høyere biologisk aktivitet forbundet med den ene av isomerene (enantiomerer).

Et særlig tydelig eksempel er gitt ved 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre, hvis S(+) enantiomer (Naproxen) har betydelig høyere farmakologiske egenskaper enn R(-) enantiomeren og den racemiske blanding.

Blant de fremgangsmåter for fremstilling av alfa-arylalkansyrer som i den siste tid er beskrevet, er de mest interessante de som omfatter omleiring av alkyl-aryl-ketaler substituert i alfa-stilling i forhold til ketalgruppen.

Fremgangsmåtene beskrevet i Europa patentsøknader 34871 (Blaschim), 35305 (Blaschim), 48136 (Sagami), 64394 (Syntex), 89711 (Blaschim), 101124 (Zambon), i italienske patentsøknader 21841 A/82 (Blaschim og CNR), 22760 A/82 (Zambon) og 19438 A/84 (Zambon) og i publikasjon i J. Chem. Soc. Perkin I, 11, 2575 (1982) kan nevnes.

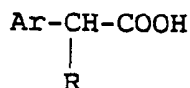
Alle disse prosesser gir mer eller mindre enkelt alfa-arylalkansyrer i form av racemisk blanding.

Fremstilling av optisk aktive alfa-arylalkansyrer

kan utføres ved oppløsning av de således erholdte racemiske blandinger etter konvensjonelle prosedyrer, f.eks. med optisk aktive baser, eller ved utførelse av den ovenfor angitte omleiringsprosess på optisk aktive ketalersom på forhånd er blitt fremstilt i henhold til de prosedyrer som er beskrevet i Europa patentsøknad 67698 (Sagami) og 81993 (Syntex).

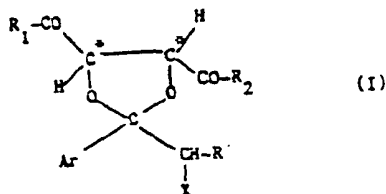
Alle de ovenfor angitte fremgangsmåter anvender som utgangsmateriale for fremstilling av alfa-arylkansyrer ketalersom erholdt ved omsetning av aryl-alkyl-ketoner med alifatiske alkoholer eller glycoler. Det er nå funnet nye chirale, enantiomert rene ketalersom i ketalgruppen har to asymmetriske sentra som begge er i R- eller S-konfigurasjon, som er anvendbare som utgangsmaterialer for fremstilling av optisk aktive alfa-arylkansyrer eller deres forløpere enten med ekvivalent eller forbedret optisk renhet i forhold til utgangsketalene.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av optisk aktive alfa-arylkansyrer av formel



hvor Ar betegner en nafthyl substituert i 6-stilling med en C₁-C₄-alkoxygruppe og i 5-stilling med hydrogen eller med et halogenatom, eller hvor Ar betegner fenyl substituert i 4-stilling med en C₁-C₄-alkylgruppe, eller med et halogenatom, og hvor R betegner C₁-C₄-alkyl.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at et alkyl-arylketal av formel (I)



hvor Ar og R er som ovenfor definert;

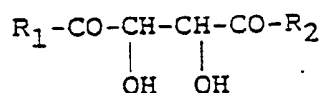
R₁ og R₂, som er like eller forskjellige, betegner en hydroxy-, en OR₃- eller en N(R₃)₂-gruppe,

R₃ betegner en C₁-C₄-alkylgruppe,

X betegner en gruppe valgt fra gruppen bestående av klor-,
brom- eller jodatomb, hydroxy, C₁-C₄-alkanoyloxy og C₁-C₄-alkyl-
sufonyloxygruppe,

og hvor karbonatomene merket med en stjerne begge samtidig er
i R- eller S-konfigurasjonen, og hvor ketalet av formel (I)
eksisterer i form av epimerer med hensyn til karbonatomet bun-
det til X-gruppen,

fremstilles ved omsetning av L(+)- eller D(-)-vinsyre eller et
derivat derav av formel



hvor

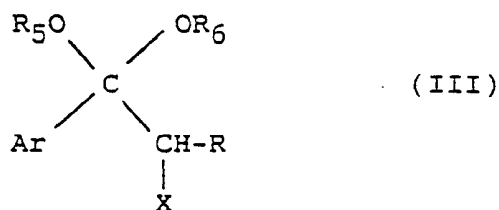
R₁ og R₂ har de ovenfor angitte betydninger, med

a) et keton av formel



hvor Ar, R og X har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær
av en syrekatalysator og av en orthoester ved en temperatur på
fra 50 til 90°C eller ved azeotropdestillering av vannet dannet
ved ketaliseringen i nærvær av et egnet organisk løsningsmid-
del, eller med

b) et ketal av formel



hvor Ar , R og X har de ovenfor angitte betydninger, R_5 og R_6 betegner en C_1 - C_4 -alkylgruppe,

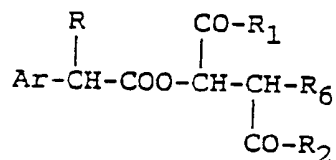
i en inert gassatmosfære i nærvær av en syrekatalysator under vannfrie betingelser, ved en temperatur på fra 20 til 125°C, og om ønsket, ved omdannelse av ketalet av formel (I) hvori

$R_1=R_2=OR_3$ til det tilsvarende ketal av formel (I) hvori R_1 og/eller $R_2 = OH$ ved behandling med en sterk base ved rom-

temperatur i et vandig medium, etterfulgt av surgjøring til pH 1, eller om ønsket, ved omdannelse av ketalet av formel (I) hvori $R_1=R_2=OR_3$ til det tilsvarende ketal av formel (I) hvori R_1 og/eller $R_2 = N(R_3)_2$ ved behandling med et amin av formel $(R_3)_2NH$ et vandig medium ved romtemperatur,

hvilken fremgangsmåte også er kjennetegnet ved at et ketal av formel (I) omleires til den ovenfor angitte alfa-arylalkansyre i ett enkelt trinn i vandig medium, ved en sur pH, ved en temperatur mellom romtemperatur og 150°C, under dannelse av tilsvarende alfa-arylalkansyrer med et enantiomert forhold høyere enn det epimere forhold av utgangsketalet av formel (I), eller i to trinn ved behandling av angitte ketal av formel (I) i nærvær av et metallsalt som katalysator i et organisk medium som ikke inneholder alkoholer eller glycoler ved en temperatur på fra 15 til 50°C,

under dannelse av en forbindelse av generell formel



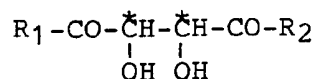
hvor Ar , R , R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, og hvor R_6 er hydroxy,

som deretter underkastes hydrolyse under sure betingelser, ved fra romtemperatur til 95°C under dannelse av alfa-arylalkansyrer som har et enantiomert forhold lik det epimere forhold av alfa-halogenketalutgangsmaterialet.

Ketalisering av et keton av formel



hvor i Ar, R og X har de ovenfor angitte betydninger, med L(+)-vinsyre eller D(-)-vinsyre eller et derivat derav av formel



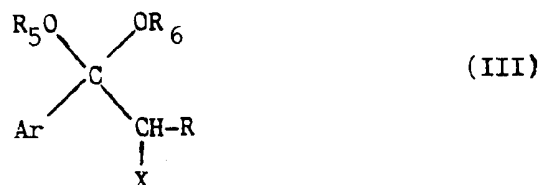
hvor i R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, utføres ved oppvarming i nærvær av en sur katalysator og av en ortho-ester; alternativt destilleres det vann som dannes ved ketaliseringsen azeotropt i nærvær av et egnet organisk løsningsmiddel, slik som benzen, toluen, xylen eller heptan. Denne fremgangsmåte er særlig egnet for dannelselse av ketalene av formel I hvor i R_1 og R_2 , som er lik eller forskjellig, betegner en OR_3 -gruppe. Ved å starte ut fra angitte ketaler er det mulig å fremstille alle ketalene hvor i R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger.

Ved direkte ketalisering er det også mulig å fremstille ketaler av formel I hvor i substituenten X har en betydning som er forskjellig fra betydningen i utgangsketonet (II).

Ved således å starte fra et keton av formel II hvor i X er et klor- eller bromatom er det mulig å oppnå et ketal av formel I hvor i $\text{X}=\text{OH}$, ved behandling med en sterk base, slik som et alkalialkoholat.

Ketalene av formel I hvor i X er en alkanoyloxy- eller alkylsulfonyloxygruppe, kan fremstilles ved omsetning av ketalene av formel I hvor i X er hydroxy, med det egnede alkanoyl- eller alkylsulfonylhalogenid. Om ønsket er det ut fra ketalene av formel I hvor i X er en acyloxygruppe mulig å fremstille ved hydrolyse ketalene av formel I hvor i X er hydroxy.

Transketalisering av et ketal av formel



hvor Ar , R og X har de ovenfor angitte betydninger, R_5 og R_6 betegner en $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylgruppe under dannelse av en 5- eller 6-leddet ring sammen med O-C-O -gruppen.

Transketaliseringsreaksjonen utføres ved oppvarming til en temperatur på fra 20 til 100°C i en inert gassatmosfære av en blanding av et ketal av formel III og $\text{L}(+)\text{-}$ eller $\text{D}(-)\text{-}$ vinsyre eller et derivat derav, i nærvær av en sur katalysator under vannfrie betingelser.

Egnede sure katalysatorer er uorganiske eller sulfonsyrer. Også i dette tilfelle er det mulig å modifisere betydningene av R_1 , R_2 og X i henhold til hva som er beskrevet under (a). Både ketonet av formel II og ketalene av formel III er kjente forbindelser som lett fremstilles etter kjente prosedyrer. Det er verdt å merke seg at carbonatomene merket med en stjerne i ketalene av formel I, uavhengig av fremstillingsmetoden, har samme konfigurasjon som utgangsvinsyren, dvs. de er begge i R- eller i S-konfigurasjon.

Det er ganske overraskende funnet at reaksjonene for fremstilling av ketalene av formel I i henhold til de ovenfor angitte metoder er diastereogene og, avhengig av reaksjonsbetingelsene, kan de også være stereoselektive i den forstand at de gir en blanding av ketaler av formel I hvori én av de to epimerer (i forhold til carbonatomet bundet til X-gruppen) er dominerende eller sterkt dominerende. Ved å velge det egnede keton av formel II og det egnede vinsyrederivat er det mulig å oppnå hovedsakelig den ønskede optisk aktive epimer.

Det er innlysende at ved å starte fra et allerede optisk aktivt keton av formel II er det mulig å oppnå epimere ketaler av formel I hvori forholdet mellom de to epimerer er høyere enn forholdet mellom enantiomerene i utgangsketonene.

Uavhengig av hva som her er angitt er det også viktig

at ketalene av formel I eksisterer i form av epimerer som kan lett anrikes eller separeres i henhold til kjente prosedyrer, f.eks. ved krystallisering. Det er således mulig å separere den ønskede epimer av ketalet av formel I og å omleire dette under dannelse av den tilsvarende optisk aktive alfa-arylalkansyre i hovedsakelig ren form. En isomerseparasjon utført på en forløper, dvs. en mellomproduktforbindelse er ofte mer hensiktsmessig enn separasjon (oppløsning) av sluttproduktet på grunn av den lavere pris på mellomproduktet.

Muligheten for å kunne fremstille ketaler av formel I inneholdende et utall av forskjellige grupper når det gjelder R_1 og R_2 substituenten, gjør det mulig å modulere i et vidt område den hydrofile og lipofile karakter av angitte ketaler: fra forbindelser med sterke polare grupper (alkalisalter, amider) til lipofile forbindelser (estere av langkjedede alkoholer).

Denne brede valgmulighet gjør det mulig å velge det best egnede ketal av formel I i forhold til forsøksbetingelsene anvendt ved de forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av alfa-arylalkansyrer ved omleiring.

Det er verdt å merke seg at vinsyrederivater, og i særdeleshet L(+)-vinsyre har en pris på markedet som er konkurrerende med prisen på de glycoler som hittil har vært anvendt for ketalisering i henhold til de ovenfor angitte, kjente omleiringsprosesser.

Fremstilling av alfa-arylalkansyrer ved omleiring av ketalene av formel I kan utføres ved anvendelse av forsøksprosedyrer som er kjent for andre forskjellige ketaler, i ett trinn eller i to trinn.

Det er også funnet at når slike prosesser anvendes på ketalene av formel I (hvor X er forskjellig fra hydroxy) gir disse alfa-arylalkansyrer hvori det enantiomere forhold gjenspeiler det epimere forhold i utgangsketalene.

Det er nå funnet, hvilket er et ytterligere trekk ved oppfinnelsen, en ny omleiringsprosess som leder til alfa-arylalkansyrer med et enantiomert forhold høyere enn det epimere forhold i utgangsketalene. En slik fremgangsmåte er definert som enantioselektiv ved at den enantiomere sammensetning (forhold mellom enantiomer S og R) i de således erholdte

alfa-arylalkansyrer avviker fra den epimere sammensetning av utgangsketalene av formel I og ganske overraskende tilsvarer en økning i den optiske renhet av alfa-arylalkansyrene. Den enantioselektive omleiringsprosess som er et trekk ved fore-
5 liggende oppfinnelse, består i behandling av et ketal av formel I hvori X er forskjellig fra hydroxy, i vandig medium, ved en sur pH, ved en temperatur mellom romtemperatur og 150°C.

De ovenfor angitte reaksjonsbetingelser er særlig uventet og overraskende ved at det er vel kjent at behandling
10 av et ketal med vann under sure betingelser er en generell metode for å omdanne det til et tilsvarende keton og alkohol eller diol. Følgelig vil de kjente alfa-substituerte alkyl-aryl-ketaler under slike betingelser gjennomgå en hurtig hydrolyse som gir det tilsvarende alkyl-aryl-keton og alkohol eller
15 diol.

Den nye omleiringsprosess ifølge oppfinnelsen utføres fortrinnsvis ved anvendelse av ketaler av formel I som er løselige eller i det minste delvis løselige i vann under reaksjonsbetingelsene, dvs. ketalene av formel I hvori R₁ og/eller
20 R₂ er hydrofile grupper. Avhengig av arten av ketalet av formel I kan et co-løsningsmiddel anvendes.

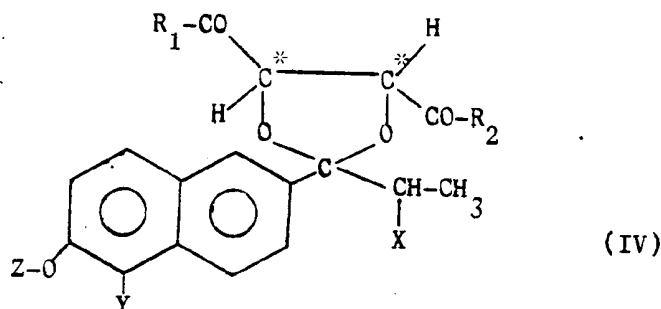
Omleiringen utføres fortrinnsvis ved oppvarming av ketalet av formel I i vann ved pH mellom 4 og 6. De ønskede pH-verdier kan opprettholdes ved tilsetning av en egnet mengde
25 av en buffer.

Reaksjonsvarigheten avhenger hovedsakelig av arten av ketalet av formel I og reaksjonstemperaturen. Vanligvis er alfa-arylalkansyrene lite løselige i vann, hvorfor de optisk aktive alfa-arylalkansyrer ved endt reaksjon kan isoleres ved
30 enkel filtrering. Så vidt man kjenner til er dette første gang en omleiring av ketaler for fremstilling av alfa-arylalkansyrer utføres i vann hovedsakelig som det eneste reaksjonsløsningsmiddel. Hovedfordelene med foreliggende omleiringsprosess ut fra et industrielt synspunkt kan angis som følger:
35 (1) Prosessen er enantioselektiv og gir alfa-arylalkansyrer med et enantiomert forhold høyere enn det epimere forhold av utgangsmaterialet; (2) reaksjonsløsningsmidlet er vann med de derved følgende økonomiske og sikkerhetsmessige fordeler; (3)

ingen metallkatalysator er nødvendig, og (4) den optisk aktive alfa-arylalkansyre separeres fra reaksjonsblandingen ved filtrering.

Blant de optisk aktive alfa-arylalkansyrer er den mest betydningsfulle ut fra et farmasøytisk synspunkt 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre hvis S(+) enantiomer generelt er kjent som Naproxen.

I en spesifikk utførelsesform angår oppfinnelsen anvendelse av ketal av formel IV



hvor R_1 , R_2 og X har de samme betydninger som angitt for formel I, Y betegner et hydrogen, klor eller bromatom, Z betegner et hydrogenatom, en methylgruppe eller et alkali-metall, ved fremstilling av Naproxen ved omleiring.

En foretrukket utførelsesform ved syntesen av Naproxen ifølge oppfinnelsen består i omleiring av et ketal av formel IV hvori Z er methyl og X er et halogenatom, i et polart løsningsmiddel under nøytrale eller svakt alkaliske betingelser.

En alternativ foretrukket omleiringsprosedyre består i behandling av en forbindelse av formel IV hvori Z betegner et alkalimetall, i vann eller i et organisk løsningsmiddel under basiske betingelser.

Ketalene av formel IV hvori X er en acyloxy-, alkyl-sulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe, kan omleires i et protisk medium, under nøytrale eller basiske betingelser.

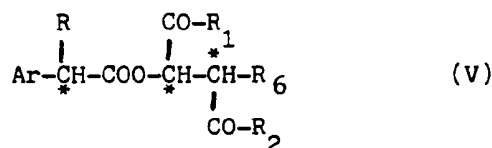
I et hvert tilfelle er den foretrukne omleiringsprosedyre av ketalene av formel IV hvori X er forskjellig fra hydroxy en enantioselektiv prosess i vandig medium, under sure betingelser i henhold til oppfinnelsen.

For å fremstille Naproxen kan det være nødvendig å

erstatte substituenten Y (når denne er et klor- eller bromatom) med et hydrogenatom. Dette utføres ved hydrogenolyse av den tilsvarende 2-(5-klor- eller 5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre eller estere derav.

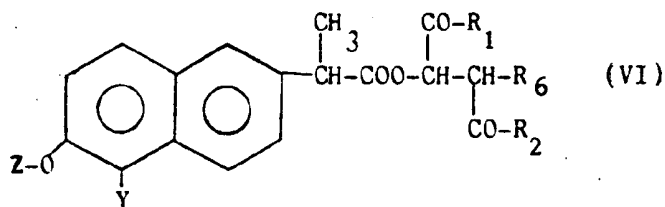
Som tidligere angitt er omleiringen av ketalene av formel I til alfa-arylalkansyrer en prosess som ikke leder til noen vesentlig racemisering av produktene, og som således selektivt og i overveiende grad gir de ønskede optisk aktive alfa-arylalkansyrer.

Omleiringsreaksjonen av forbindelsene av formel I, i særdeleshet når den utføres under milde betingelser, i organisk medium i fravær av alkoholer eller glycoler, kan gi opphav til dannelse av nye mellomproduktstere av formel



hvor Ar, R, R₁ og R₂ har de samme betydninger som for formel I og R₆ er hydroxy.

Hydrolyse av forbindelsene av formel V, utført fortrinnsvis under sure betingelser, gir de tilsvarende fri syrer. Omleiringen av forbindelsene av formel IV, når denne utføres under milde betingelser i et organisk medium, og i fravær av alkoholer eller glycoler, kan følgelig gi opphav til nye estere av formel



hvor Y, Z, R₁, R₂ og R₆ har de ovenfor angitte betydninger.

Hydrolyse av esterene av formel VI, fortrinnsvis under sure betingelser, gir Naproxen eller en forløper derav. Også i dette tilfelle hvori fremstillingen av alfa-arylalkansyrene oppnås i to trinn via esterene av formel V eller VI,

finner det ikke sted noen vesentlig racemisering, og den erholdte alfa-arylalkansyre består av en blanding hvori én av enantiomerene dominerer.

Forbindelsene av formel V og VI er nye forbindelser utstyrt med interessante karakteristika som gjør dem anvendbare i mange henseender. Som allerede angitt gir de ved hydrolyse de tilsvarende alfa-arylalkansyrer.

Takket være nærværet av to asymmetriske sentra (carbonatomene til hvilke gruppene CO-R₁ og CO-R₂ er bundet) i den alkoholiske del, er de ennvidere anvendbare for optisk oppløsning av alfa-arylalkansyrer.

Oppløsningen av en syre i dens optiske isomerer utføres generelt ved dannelsen av et salt med en optisk aktiv base. Ved anvendelse av forbindelsene av formel V eller VI realiseres en ny oppløsningsprosess for separasjon av optisk aktive alfa-arylalkansyrer. En slik oppløsning som ikke omfatter fremstilling av et salt med en optisk aktiv base, men omfatter dannelsen av en ester med vinsyre eller et derivat derav er fullstendig ny. Angitte oppløsningsprosess er særlig fordelaktig når omleiringen av ketalene av formel I gir en blanding av estere av formel V anriket med den ønskede optiske isomer.

Ikke desto mindre er det klart at forbindelsene av formel V og VI er anvendbare for oppløsning av alfa-arylalkansyrer uavhengig av hvordan de er blitt fremstilt.

Faktisk er det mulig å fremstille forbindelsene av formel V eller VI ved forestring med vinsyre eller et derivat derav, av en racemisk blanding (eller av en blanding rik på én av de optiske isomerer) av en alfa-arylalkansyre fremstilt i henhold til hvilken som helst prosedyre.

Nærværet av en chiral gruppe i alkoholdelen er også nøkkelen for erholdelse - ut fra en blanding av estere - under alkaliske betingelser, en likevekt av blandingen fra hvilken den ønskede isomer kan isoleres ved krystallisering. Ifølge en spesifikk utførelsesform av oppfinnelsen kan esterene av formel VI, fremstilt ved omleiring av et ketal av formel IV såvel som fremstilt ved omsetning av en racemisk 2-(6-methoxy-2-naftyl)-propionsyre eller en forløper derav med vinsyre eller et derivat derav, anvendes ved en fremgangsmåte for

- oppløsning av Naproxen eller en forløper derav ved fraksjonert krystallisering av esterene av formel VI hvis hydrolyse gir Naproxen eller en forløper derav i en hovedsakelig ren form.

Angitte ester er esteren av S(+)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre (eller en forløper derav, slik som 5-klor- eller 5-bromderivatet) med den naturlige forekommende L(+)-vinsyre (eller et derivat derav, slik som en ester eller amid).

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Ketalisering av 2-brom-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan-1-on med 2(R), 3(R)-dihydroxy-butandionsyre dimethylester (L(+)-dimethyltartrat)

En blanding av 1,465 g (0,005 mol) 2-brom-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan-1-on, 7,5 g L(+)-dimethyltartrat, 2,5 g (0,0236 mol) trimethylorthoformiat og 0,075 g (0,0005 mol) trifluormethansulfonsyre ble holdt under omrøring og nitrogen ved 50°C i 60 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i en 10%-ig vandig løsning av natriumcarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk av et urent materiale som ble renset ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 8:2).

Blandingen av de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 1 og 2, (0,9 g, 0,002 mol) i forholdet 1:2=1:1 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz) ble erholdt.

Diastereoisomer 1 (RRS)

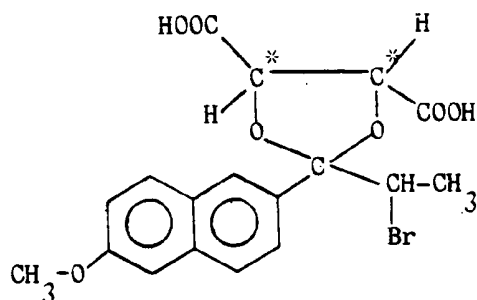
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$), delta (ppm): 1,68 (d, 3H, $J=7,5$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,48 (q, 1H, $J=7,5$ Hz), 4,94 (2H, ABq, $\Delta\nu=26,8$, $J=7,2$ Hz), 7,1-8,0 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 2 (RRR)

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

Eksempel 2

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-brom-
ethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarb-
 5 oxylsyre i forholdet 1:1



En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-brom-
 15 ethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarb-
 oxylsyre diethylester 3 og 4 (fremstilt på lignende måte som
 beskrevet i eksempel 1) (21,18 g, 0,044 mol, forhold 3:4=1:1),
 3,52 g (0,088 mol) natriumhydroxyd, 35 ml dimethoxyethan og
 35 ml vann ble holdt under omrøring ved romtemperatur i to
 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ble eks-
 trahert med diethylether. Den vandige fase ble surgjort med
 konsentrert saltsyre til pH 1 og ekstrahert med diethylether.
 Den organiske fase ble vasket med vann og ble tørket over
 natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert
 25 trykk gav de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-
 methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 5 og
 6 (16 g, 0,0367 mol; utbytte 85,5%) i forholdet 5:6=1:1 (bestemt
 ved $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz).

En prøve erholdt ved forestring i diethylether med
 30 diazomethan gav en blanding av de to diastereoisomerer av
 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-
 dicarboxylsyre dimethylester 1 og 2 i forholdet 1:2=1:1 (bestemt
 ved HPLC og ved $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz).

Eksempel 3

Fremstilling av 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-
dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

En blanding av 12,4 g (0,05 mol) 2-klor-1-(6-methoxy-

2-naftthyl)-propan-1-on, 75 g 2(R),3(R)-dihydroxybutandionsyre og 25 g (0,236 mol) trimethylorthoformiat ble gradvis oppvarmet til 50°C.

2,4 g (0,016 mol) trifluormethansulfonsyre ble tilsatt til løsningen. Reaksjonsblandingen ble holdt under nitrogen ved 50°C i 45 timer og ble deretter opparbeidet som beskrevet i eksempel 1. Rensing av det urene materiale (19,2 g) ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 6:4) gav en blanding av de ønskede diastereoiso-

merer 7 og 8 (5,6 g) i forholdet 7:8=52:48 (bestemt ved HPLC).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS):

Diastereoisomer 7 (RRS) delta (ppm): 1,49 (d, 3H, J=6,65 Hz), 3,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,41 (q, 1H, J=6,65 Hz), 4,95 (ABq, 2H, J=6 Hz), 7,1-8,0 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 8 (RRR) delta (ppm): 1,47 (d, 3H, J=6,65 Hz), 3,53 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (q, 1H, J=6,65 Hz), 4,92 (ABq, 2H, J=6 Hz), 7,1-8,0 (6H, aromatiske protoner).

HPLC-analyse ble utført på et Hewlett Packard instrument (mod.

1084/B med en UV-detektor med variabel bølgelengde.

Kolonne: Brownlee Labs RP8 (5 micron), 250 mm x 4,6 mm

Løsningsmiddel A: vann, strømningshastighet 0,96 ml/min.

Løsningsmiddel B: metanol, strømningshastighet 1,04 ml/min.

Temperatur på løsningsmiddel A: 60°C.

Temperatur på løsningsmiddel B: 40°C.

Kolonnetemperatur: 50°C.

Bølgelengde: 254 nm.

Injeksjon: 10 mikroliter av en 3 mg/ml løsning i acetonitril.

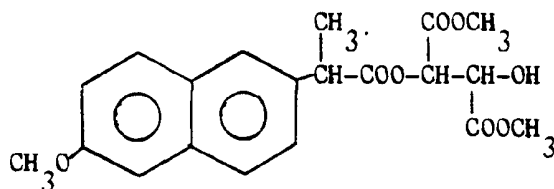
Retensjonstider:

Diastereoisomer 7: 12,46 min.

Diastereoisomer 8: 13,21 min.

Eksempel 4

Fremstilling av 2(R)-hydroxy-3(R)-/2-(6-methoxy-2-naftthyl)-propanoyl/-butandionsyre dimethylester



En løsning av 2,4 g (0,0123 mol) sølvtetrafluorborat i 8 ml 1,2-diklorethan ble tilsatt under inert atmosfære i løpet av 15 minutter til en løsning av de to diastereoisomerer 7 og 8 (4,09 g, 0,01 mol) i forholdet 7:8=52:48 holdt under omrøring ved 15°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C og holdt ved 50°C i 16 timer, og ble deretter avkjølt til romtemperatur og ble filtrert.

Løsningen ble fortynnet med 60 ml diklormethan, ble vasket med 2 x 100 ml vann og ble tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav et urent materiale som etter rensing ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - n-heptan:diethylether = 2:8) gav en blanding av de to diastereoisomere estere A og B (2,9 g, 0,0074 mol; utbytte 74%) i forholdet A:B=52:48 (bestemt ved ¹H-NMR 200 MHz).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS), delta (ppm):

Diastereoisomer A (RRS): 1,62 (d, 3H, J=8 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, J=7,2 Hz), 3,95 (q, 1H, J=8 Hz), 4,68 (dd, 1H, J=_{CH-OH}=7,2 Hz, J_{CH-CH}=2,47 Hz), 5,37 (d, 1H, J=2,47 Hz), 7,1-7,8 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer B (RRR): 1,66 (d, 3H, J=8 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,97 (q, 1H, J=8 Hz), 4,78 (dd, 1H, J=_{CH-OH}=7,6 Hz, J_{CH-CH}=2,47 Hz), 5,45 (d, 1H, J=2,47 Hz), 7,1-7,8 (6H, aromatiske protoner).

Eksempel 5

Fremstilling av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propansyre

En blanding av de to diastereoisomere estere A og B (2,2 g, 5,64 mmol; forhold A:B=52:48, fremstilt som beskrevet i eksempel 4), 22 ml 1,2-dimethoxyethan og 22 ml konsentrert saltsyre ble holdt ved 95°C i to timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble fortynnet med vann og eks-

trahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og ble ekstrahert med en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat. Den basiske vandige fase ble surgjort med konsentrert saltsyre og ble ekstrahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og ble tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav den urene 2-(6-methoxy-2-naftyl)-propansyre. En analytisk ren prøve ble erholdt etter rensing ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 7:3).

$[\alpha]_D^{20} = +2,2^\circ$ (c = 1%, kloroform)

Eksempel 6

Fremstilling av 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-naftyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 2 og starte ut fra en blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-naftyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester (38,4 g, 0,094 mol, forhold 7:8=1:1, bestemt ved HPLC) ble en blanding av de to diastereoisomerer av det ønskede produkt 9 og 10 erholdt (32,5 g, 0,085 mol; 90,0% utbytte) i forholdet 9:10=1:1.

Det diastereoisomere forhold ble bestemt ved HPLC analyse utført på en prøve erholdt ved forestring med diazomethan.

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

Diastereoisomer 9: 1,44 (d, 3H, $J=6,85$ Hz), 4,42 (q, 1H, $J=6,85$ Hz), 4,88 (ABq, 2H, $J=6$ Hz), 7,0-8,0 (6H, aromatiske protoner), 9,0 (s, 2H).

Diastereoisomer 10: 1,44 (d, 3H, $J=6,85$ Hz), 4,42 (q, 1H, $J=6,85$ Hz), 4,82 (ABq, 2H, $J=6,7$ Hz), 7,0-8,0 (6H, aromatiske protoner), 9,0 (s, 2H).

Eksempel 7

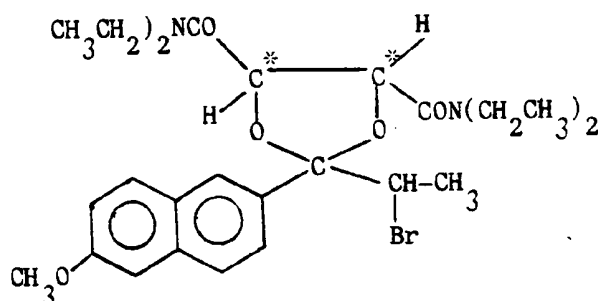
Fremstilling av 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-naftyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre diethylester

En løsning av 13,42 g (0,084 mol) brom i 30 ml carbontetraklorid ble dråpevis tilsatt i løpet av én time til en løsning av de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-

methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre diethylester 3 og 4 i forholdet 3:4=1:1 (39,48 g, 0,082 mol) i 457 ml carbontetraklorid holdt under omrøring ved 0°C og under inert atmosfære. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i én time og ble deretter helt over i en godt omrørt 10%-ig vandig løsning av natriumcarbonat (500 ml). Den organiske fase ble fraskilt, vasket med 2 x 500 ml vann og ble tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav den diastereoisomere blanding av 2-(1-bromethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre diethylester 11 og 12 (43,6 g; renhet 98% og forhold 11:12=1:1, bestemt ved HPLC).

Eksempel 8

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid



En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 1 og 2 i forholdet 1:2=1:1 (12,5 mmol; fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 27,5 ml diethylamin og 20 ml vann ble holdt under omrøring ved romtemperatur i 15 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved romtemperatur under redusert trykk og 50 ml diethylether ble tilsatt til residuet. Bunnfallet ble filtrert og tørket i vakuum. En diastereoisomer blanding av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid 13 og 14 (11 mmol; utbytte 88%) ble erholdt i forholdet 13:14=1:1 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz).

Eksempel 9

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-acetoxyethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

1,22 g (3,46 mmol) 2-acetoxy-1,1-dimethoxy-1-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-propan ble tilsatt under argon til en løsning erholdt ved oppvarming til 65°C av en blanding av 2(R),3(R)-dihydroxybutandionsyre dimethylester, 1 ml thionylklorid og 0,03 g methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 95°C i 30 minutter, ble helt over i en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silica-gel, elueringsmiddel - diklormethan:hexan = 9:1) gav den diastereoisomere blanding av 2-(1-acetoxyethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 15 og 16 (0,7 g, 1,37 mmol; utbytte 40%) i forholdet 15:16=65:35 (bestemt ved ¹H-NMR og HPLC). Krystallisering fra metanol gav en diastereoisomer blanding i forholdet 15:16=95:5. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃-TMS), delta (ppm):

Diastereoisomer 15 (major): 1,28 (3H, d, J=6 Hz), 1,93 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,96 (2H, ABq, Δν=12,35, J=5,4 Hz), 5,38 (1H, q, J=6 Hz), 7,23-8,30 (5H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 16 (minor): 1,23 (3H, d, J=6 Hz), 2,05 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,90 (2H, ABq, Δν=22,95, J=7 Hz), 5,38 (1H, q, J=6 Hz), 7,23-8,30 (5H, aromatiske protoner).

Eksempel 10

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-acetoxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

23,5 g (73,8 mmol) 2-acetoxy-1,1-dimethoxy-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan ble tilsatt under argon til en løsning erholdt ved oppvarming til 65°C av en blanding av 150 g 2(R),

3(R)-dihydroxy-butandionsyre dimethylester, 15,6 ml thionylklorid og 0,7 g (7,4 mmol) methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 95°C i 30 minutter og ble deretter helt over i en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat og ekstrahert med diklormethan. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - diklormethan:hexan = 7:3) gav den diastereoisomere blanding av 2-(1-acetoxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 17 og 18 (15 g, 34,7 mmol; utbytte 47%) i forholdet 17:18=64:36 (bestemt ved ¹H-NMR og HPLC).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃-TMS), delta (ppm):

Diastereoisomer 17 (major): 1,23 (3H, d, J=6 Hz), 1,95 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,90 (2H, ABq, Δν=6,82, J=5,4 Hz), 5,33 (1H, q, J=6 Hz), 7,06-8,00 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 18 (minor): 1,20 (3H, d, J=6 Hz), 2,00 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,80 (2H, ABq, Δν=15,54, J=6,6 Hz), 5,33 (1H, q, J=6 Hz), 7,06-8,00 (6H, aromatiske protoner).

Eksempel 11

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-hydroxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

En løsning av en diastereoisomer blanding av 2-(1-acetoxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 17 og 18 i forholdet 17:18=1:1 (4,33 g, 10 mmol) i 20 ml methanol ble dråpevis tilsatt ved romtemperatur til en løsning av 4 g (100 mmol) natriumhydroxyd i 40 ml vann. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur i 24 timer og ble deretter surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med diethylether. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav den urene diastereoisomere blanding av 2-(1-hydroxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

(3,26 g).

Det således erholdte urene produkt ble tilsatt til en løsning av 0,086 g (0,9 mmol) methansulfonsyre i 300 ml methanol. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 timer, ble avkjølt til romtemperatur, ble fortynnet med 300 ml diklormethan og helt over i 100 ml vann. Den organiske fase ble fraskilt, vasket med vann og med en 2%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat, ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Det erholdte urene reaksjonsprodukt erholdt ved fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk ble krystallisert fra methanol under dannelselse av den diastereoisomere blanding av 2-(1-hydroxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 19 og 20 (3 g, 7,7 mmol; utbytte 77%) i forholdet 19:20=56:44 (bestemt ved ^1H -NMR og HPLC).

^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3 -TMS), delta (ppm):

Diastereoisomer 19 (major): 1,06 (3H, d, $J=6$ Hz), 3,13 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 3,30 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,16 (1H, dq, $J_{\text{CH-CH}}=6$ Hz, $J_{\text{CH-OH}}=7,5$ Hz), 5,06 (2H, ABq, $\Delta\nu=11,77$, $J=4,2$ Hz), 7,13-8,00 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 20 (minor): 1,13 (3H, d, $J=6$ Hz), 3,13 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 3,56 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,16 (1H, dq, $J_{\text{CH-CH}}=6$ Hz, $J_{\text{CH-OH}}=7,5$ Hz), 4,97 (2H, ABq, $\Delta\nu=2,94$, $J=1,5$ Hz), 7,13-8,00 (6H, aromatiske protoner).

Eksempel 12

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-[1-(4-methylfenylsulfonyloxy)-ethyl]-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

En løsning av 15 g (34,8 mmol) 1,1-dimethoxy-2-(4-methylfenylsulfonyloxy)-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan i 100 ml 1,2-diklorethan ble dråpevis tilsatt under argon til en løsning erholdt ved oppvarming til 95°C av en blanding av 75 g 2(R),3(R)-dihydroxy-butandionsyre dimethylester, 7,5 ml thionylklorid og 0,37 g (3,8 mmol) methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 125°C i én time og under dette tidsrom ble 1,2-diklorethan destillert fra.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat, og ble ekstrahert med diklormethan. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silica-
gel; elueringsmiddel - diklormethan:hexan = 8:2) gav den diastereoisomere blanding av 2-[1-(4-methylfenylsulfonyloxy)-ethyl]-2-(6-methoxy-2-naftyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 21 og 22 (10,8 g, 19,81 mmol; utbytte 57%) i forholdet 21:22=40:60 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ og HPLC).

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

Diastereoisomer 22 (major): 1,40 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,30 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,80 (2H, s), 4,90 (1H, q, $J=6\text{ Hz}$), 6,90-7,80 (10 H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 21 (minor): 1,37 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,26 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,76 (2H, s), 4,90 (1H, q, $J=6\text{ Hz}$), 6,90-7,80 (10 H, aromatiske protoner).

En ytterligere rensing ved kolonnekromatografi (silicagel, elueringsmiddel - diklormethan:hexan = 1:1) førte til den rene hoveddiastereoisomer 22.

Eksempel 13

Fremstilling av den diastereoisomere blanding av 2-(1-methansulfonyloxyethyl)-2-(6-methoxy-2-naftyl)-1,3-dioxolan-4(R), 5(R)-dicarboxylsyre dimethylester

En løsning av 24 g (68 mmol) 1,1-dimethoxy-2-methansulfonyloxy-1-(6-methoxy-2-naftyl)-propan i 140 ml 1,2-diklorethan ble dråpevis tilsatt under argon til en løsning erholdt ved oppvarming til 95°C av en blanding av 120 g 2(R),3(R)-dihydroxy-butandionsyre dimethylester, 12 ml thionylklorid og 0,6 g (7,4 mmol) methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 125°C i én time, og under dette tidsrom ble 1,2-diklorethan destillert fra. Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - diklormethan:hexan =

8:2) gav den diastereoisomere blanding av 2-(1-methansulfonyl-oxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 23 og 24 (20 g, 42,7 mmol; utbytte 63%) i forholdet 23:24=63:37 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ og HPLC).

5 Krystallisering fra metanol gav en diastereoisomer blanding i forholdet 23(RRS):24(RRR) = 80:20.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 -TMS), delta (ppm):

Diastereoisomer 23 (RRS): 1,38 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,93 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,80 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 5,03 (2H, ABq, $\Delta\nu=5,09$, $J=4,2\text{ Hz}$), 7,06-8,00 (6 H, aromatiske protoner).

10 Diastereoisomer 24 (RRR): 1,38 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,93 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,80 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 4,97 (2H, ABq, $\Delta\nu=11,94$, $J=6,3\text{ Hz}$), 7,06-8,00 (6 H, aromatiske protoner).

15

Eksempel 14

Fremstilling av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propansyre methylester fra en diastereoisomer blanding av 2-(1-methansulfonyloxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester i forholdet 80:20

20

Den diastereoisomere blanding av 2-(1-methansulfonyl-oxyethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre dimethylester 23 og 24 i forholdet 23:24=80:20 (1 g, 2,13 mmol), 7,5 ml metanol og 2,5 ml vann ble oppvarmet i et forseglet rør til 150°C i fem timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble fortynnet med vann og ekstrahert med diethylether. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket, filtrert og konsentrert i vakuum. Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - diklormethan) gav 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propansyre methylester (0,4 g, 1,64 mmol; utbytte 77%).

25

Sm.p. = 88°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48,00$ (c=1%, kloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) analyse utført i CDCl_3 under anvendelse av et optisk aktivt skiftningsreagens (europium III tris-[3-(eptfluorpropylhydroxymethylen)-d-camforat]) viste et enantiomert forhold S(+):R(-)=80:20.

35

Eksempel 15

Fremstilling av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propansyre fra en diastereoisomer blanding av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 5 og 6 i forholdet 5:6=1:1 (12,75 g, 30 mmol) og en vandig løsning (180 ml) fremstilt ved oppløsning av 26,1 g K_2HPO_4 og 5,7 g KH_2PO_4 i 384 ml vann ble oppvarmet under omrøring til 100°C i 21 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur (pH 3,7), ble deretter surgjort med konsentrert HCl til pH 1 og ble ekstrahert med 3 x 100 ml diethylether. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav den urene 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propansyre som ble rensset ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 1:1). Den rene syre (4,83 g, 21 mmol; utbytte 70%) ble erholdt i 50% optisk renhet (enantiomert overskudd). Smeltepunkt 154-155°C.

HPLC analyse utført som beskrevet i J. Pharm. Sci. 68, 112 (1979) utviste et enantiomert forhold S(+):R(-)=75:25.

Det enantiomere forhold ble bekreftet ved 1H -NMR (200 MHz) analyse utført som beskrevet i eksempel 14 på den tilsvarende methylester.

Eksempel 16

Fremstilling av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre fra 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid

En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre N,N,N',N'-tetraethylamid 13 og 14 i forholdet 13:14=1:1 (1,07 g, 2 mmol) og 4 ml vann ble oppvarmet under omrøring til 100°C i 16 timer (sur pH). Etter opparbeidelse som beskrevet i eksempel 15 og rensing ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 1:1) ble ren 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre erholdt (0,124 g, 0,54 mmol; utbytte 27%) med 40% optisk renhet.

Sm.p. 154-155°C.

$[\alpha]_D^{20} +26,4^\circ$ (c=1%, kloroform).

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=70:30 ble bekreftet ved HPLC og ved $^1\text{H-NMR}$ analyse utført som beskrevet i eksempel 15.

Eksempel 17

Fremstilling av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre fra 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre

En blanding av de to diastereoisoimerer av 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 9 og 10 i forholdet 9:10=1:1 (24 mmol) og en vandig løsning (168 ml) av 14,6 g K_2HPO_4 og 3,19 g KH_2PO_4 med pH 6,6, ble oppvarmet under omrøring til 98°C i 110 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur (pH 5,7) ble surgjort med konsentrert HCl til pH 1 og ble ekstrahert med 4 x 50 ml diethylether. Den organiske fase ble ekstrahert med en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat (4 x 50 ml). De kombinerte vandige ekstrakter ble surgjort til pH 1 og ble ekstrahert med 4 x 90 ml diethylether. den kombinerte organiske fase ble vasket med vann, ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

4,8 g residuum, 72 ml 1,2-dimethoxyethan og 36 ml HCl ble oppvarmet under omrøring til 75°C i to timer. Etter opparbeidelse av reaksjonsblandingen som beskrevet i eksempel 5 og rensing ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel - hexan:diethylether = 7:3) ble ren 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre erholdt i 48% optisk renhet.

$[\alpha]_D^{20} = +31,6^\circ$ (c=1% kloroform).

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=74:26 ble bekreftet ved HPLC og ved $^1\text{H-NMR}$ analyse utført som beskrevet i eksempel 15.

Eksempel 18

En blanding av de to diastereoisoimerer av 2-(1-klorethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 9 og 10 i forholdet 9:10=1:1 (10 mmol) og en vandig

løsning (140 ml) av 20 g KH_2PO_4 og 1 g natriumhydroxyd med pH 4,9 ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 240 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur (pH 3,6) og ble opparbeidet som beskrevet i eksempel 17. Ren 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre ble erholdt i 62% optisk renhet.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40,9^\circ$ ($c=1\%$, kloroform).

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=81:19 ble bekreftet ved HPLC og ved ^1H -NMR analyse utført som beskrevet i eksempel 15.

Eksempel 19

En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-brom-ethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 25 og 26 i forholdet 25:26=1:1 (2,52 g, 5 mmol; fremstilt som beskrevet i eksempel 2 ut fra diastereoisomerer 11 og 12) og 70 ml av en vandig løsning av 10 g KH_2PO_4 og 1,4 g natriumhydroxyd med pH 6, ble oppvarmet til 90°C i 50 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur (pH 5,9) og ble opparbeidet som beskrevet i eksempel 15.

0,83 g (2,7 mmol; utbytte 54%) ren 2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre ble erholdt i 70% optisk renhet. Sm.p. = $166-168^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,4^\circ$ ($c=0,5\%$, kloroform).

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=85:15 ble bekreftet ved HPLC og ved ^1H -NMR analyse utført som beskrevet i eksempel 15.

Eksempel 20

En blanding av de to diastereoisomerer av 2-(1-brom-ethyl)-2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyre 25 og 26 i forholdet 25:26=1:1 (2,52 g, 5 mmol) og 70 ml av en vandig løsning av 10 g KH_2PO_4 og 0,5 g natriumhydroxyd med pH 5,15 ble oppvarmet til 90°C i 52 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur (pH 4,40) og ble opparbeidet som beskrevet i eksempel 15.

0,82 g (2,33 mmol; utbytte 47%) ren 2-(5-brom-6-methoxy-2-nafthyl)-propionsyre ble erholdt i 68% optisk renhet.

Sm.p. = 168-170°C.

$[\alpha]_D^{20} = +28,8^\circ$ (c=0,5%, kloroform).

Det enantiomere forhold S(+):R(-)=84:16 ble bekreftet ved HPLC og ved $^1\text{H-NMR}$ analyse utført som beskrevet i eksempel 15.

Eksempel 21

Fremstilling av den diastereomere blanding av 2(R)-hydroxy-3(R)-/2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propanoyl/-butandionsyredimethylester

En løsning av 4,45 g (0,044 mol) triethylamin i 10 ml diklormethan ble dråpevis tilsatt ved -10°C og i løpet av fem minutter til en blanding av 44,5 g (0,25 mol) 2(R),3(R)-dihydroxy-butandionsyre dimethylester og 90 ml diklormethan. Til den således erholdte blanding ble dråpevis tilsatt en løsning av 2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionylklorid (5 g, 0,02 mol; fremstilt som beskrevet i japanskpatentsøknad 57/145841, C.A. 98, 72492 h) i 25 ml diklormethan ved -10°C og i løpet av 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over i 200 ml av en 10%-ig vandig løsning av natriumbicarbonat og ble ekstrahert med 100 ml diklormethan. Den organiske fase ble vasket med fortynnet HCl, med vann, og ble tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav den urene diastereoisomere blanding av 2(R)-hydroxy-3(R)-[2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propanoyl]-butandionsyre dimethylester A og B (5,5 g) i forholdet A:B=1:1 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 -TMS), delta (ppm): alle data var identiske med dem som er angitt for diastereoisomer A og B i eksempel 4.

Krystallisering fra metanol fremkalt av ren krystallinsk diastereoisomer A gav den rene diastereoisomer A (RRS). Sm.p. = 77-79°C.

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

Eksempel 22

Fremstilling av den diastereoisomeriske blanding av 2-(1-brom-ethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester.

En løsning av 11,8 g (34,8 mmol) 1,1-dimethoxy-2-brom-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan i 100 ml 1,2-diklorethan ble dråpevis tilsatt under argon til en løsning erholdt ved oppvarming til 95°C av en blanding av 75 g 2(R),3(R)-dihydroxybutandionsyredimethylester, 7,5 ml thionylklorid og 0,37 g (3,8 mmol) methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 125°C i én time og under denne periode ble 1,2-diklorethan destillert av.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i 10% vandig løsning av natriumbikarbonat og ble ekstrahert med diklormethan.

De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum.

Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silica-gel; elueringsmiddel: diklormethan:hexan = 8:2) gav den diastereoisomeriske blanding av 2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 1 og 2, 7,2 g (15 mmol; utbytte 43%) i forhold 1:1 (bestemt ved ¹H-NMR og HPLC).

Eksempel 23

Fremstilling av den diastereoisomeriske blanding av 2-(1-jodethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester.

En løsning av 13,5 g (34,8 mmol) 1,1-dimethoxy-2-jod-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan i 100 ml i 1,2-diklorethan ble dråpevis tilsatt under argon, til en løsning erholdt ved oppvarming til 95°C av en blanding av 75 g 2(R),3(R)-dihydroxybutandionsyredimethylester, 7,5 ml thionylklorid og 0,37 g (3,8 mmol) methansulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 125°C i én time og under denne periode ble 1,2-diklorethan destillert av.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i en 10% vandig løsning av natriumbicarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert i
5 vakuum.

Rensing av residuet ved kolonnekromatografi (silica-gel; elueringsmiddel: diklormethan:hexan = 8:2) gav den diastereoisomeriske blanding av 2-(1-jodethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 25
10 og 26, 5,29 g (10 mmol; utbytte 29%) i forhold 1:1. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-TMS) δ (ppm):

Diastereoisomer 25 (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, Δ v =
15 20,70, J=6 Hz); 7,8-8,0 (6H, m).

Diastereoisomer 26 (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, Δ v =
46,04, J=6,8 Hz); 7,8-8,0 (6H, m).

20

Eksempel 24

Ketalisering av 2-brom-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan-1-on med 2(R),3(R)-dihydroxybutandionsyrediethylester (L(+)-diethyltartrat).

25 En blanding av 1,465 g (0,005 mol) 2-brom-1-(6-methoxy-2-nafthyl)-propan-1-on, 10 g (L(+)-diethyltartrat, 3 g triethylorthoformiat og 1 g svovelsyre ble holdt under omrøring og under nitrogen ved 90°C i 60 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i en 10% vandig løsning av natriumcarbonat og
30 ble ekstrahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav et urent materiale som ble renset ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel: hexan:diethylether = 8:2).

35 Blandingen av de to diastereoisomerer av (2-(1-bromethyl)-2-(6-methoxy-2-nafthyl)-1,3-dioxolan-4(R),(5)(R)-dicarboxylsyrediethylester 27 og 28 (0,96 g, 0,002 mol) i forhold 1:1 (bestemt ved ¹H-NMR 200 MHz) ble erholdt.

¹H-NMR (CDCl₃ - TMS) (200 MHz)

Diastereoisomer 27 (RRS): δ (ppm)

1,04 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1,31 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1,65 (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$); 3,92 (dq, 2H, $J=11,3\text{ Hz}$, $J=7\text{Hz}$); 3,98 (s, 3H); 4,3 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4,48 (q, 1H, $J=6,8\text{ Hz}$); 4,88 (ABq, 2H, $J=6,5\text{ Hz}$); 7,2-8,2 (6H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 28 (RRR): δ (ppm)

1,09 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$); 1,29 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$); 1,62 (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$); 3,98 (s, 3H); 4,29 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$); 4,85 (ABq, 2H, $J=6,5\text{ Hz}$); 7,2-8,2 (6H, aromatiske protoner).

10

Eksempel 25

Ketalisering av 2-brom-1-[4-(2-methylpropyl)-fenyl]-propan-1-on med 2(R),3(R)-dihydroxybutansyredimethylester (L(+)-dimethyltartrat).

En blanding av 1,345 g (0,005 mol) 2-brom-1-[4-(2-methylpropyl)-fenyl]-propan-1-on, 7,5 g L(+)-dimethyltartrat, 2,5 g (0,0236 mol) trimethylorthoformiat og 0,075 g (0,0005 mol) trifluormethansulfonsyre ble holdt under omrøring og under nitrogen ved 90°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i en 10% vandig løsning av natriumcarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav et urent materiale som ble renset ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel: hexan: diethylether = 8:2).

Blandingen av de to diastereoisomerer 2-(1-brom-ethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-fenyl]-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxylsyredimethylester 29 og 30, 0,64 g (0,00175 mol) i forhold 1:1 (bestemt ved $^1\text{H-NMR}$ 200 MHz) ble erholdt.

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

Diastereoisomer 29 (RRS): δ (ppm)

0,87 (d, 6H, $J=6,4\text{ Hz}$); 1,61 (d, 3H, $J=7,1\text{ Hz}$); 1,84 (t-ept, 1H, $^3\text{CH-CH}_3=6,4\text{ Hz}$, $^3\text{CH-CH}_2=7,1\text{ Hz}$); 2,45 (d, 2H, $J=7,1\text{Hz}$); 3,53 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,38 (q, 1H, $J=7,1\text{ Hz}$); 4,9 (AB, 2H, $J=5,9\text{ Hz}$); 7-7,4 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

Diastereoisomer 30 (RRR): δ (ppm)

0,87 (d, 6H, $J=6,4\text{ Hz}$); 1,58 (d, 3H, $J=7,1\text{ Hz}$); 1,87 (t-ept, 1H, $^3\text{CH-CH}_3=6,4\text{ Hz}$, $^3\text{CH-CH}_2=7,1\text{ Hz}$); 2,53 (d, 2H,

J=7,1 Hz); 3,6 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,41 (q, 1H, J=7,1 Hz); 4,85 (AB, 2H, J=6,5 Hz); 7-7,4 (AA'BB', 4H, aromatiske protoner).

5

Eksempel 26

Ketalisering av 2-brom-3-methyl-1-(4-klorfenyl)-butan-1-on med 2(R),3(R)-dihydroxybutansyredimethylester (L(+)-dimethyl-tartrat).

En blanding av 1,38 g (0,005 mol) 2-brom-3-methyl-1-(4-klorfenyl)-butan-1-on, 7,5 g L(+)-dimethyltartrat, 2,5 g (0,0236 mol) trimethylorthoformiat og 0,075 g (0,0005 mol) trifluormethansulfonsyre ble holdt under omrøring og under nitrogen ved 90°C i 60 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i en 10% vandig løsning av natriumcarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. Den organiske fase ble vasket med vann og ble tørket over natriumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk gav et urent materiale som ble rensset ved kolonnekromatografi (silicagel; elueringsmiddel: hexan: diethylether = 8:2).

20

Blandingen av de to diastereoisomerer av 2-(1-brom-2-methylpropyl)-2-(4-klorfenyl)-1,3-dioxolan-4(R),5(R)-dicarboxytsyredimethylester 31 og 32, 1,09 g (0,0025 mol) i forhold 1:1 (bestemt ved ¹H-NMR 200 MHz) ble erholdt.

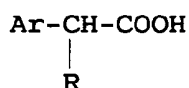
25

30

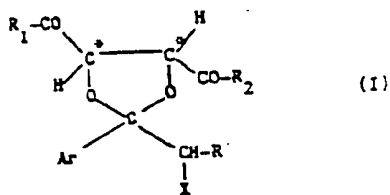
35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av optisk aktive
5 alfa-arylalkansyrer av formel



hvor Ar betegner en nafthyl substituert i 6-stilling med en C₁-
C₄-alkoxygruppe og i 5-stilling med hydrogen eller med et halo-
10 genatom, eller hvor Ar betegner fenyl substituert i 4-stilling
med en C₁-C₄-alkylgruppe, eller med et halogenatom, og hvor R
betegner C₁-C₄-alkyl,
k a r a k t e r i s e r t v e d at et alkyl-arylketal av
formel (I)



20

hvor Ar og R er som ovenfor definert;

R₁ og R₂, som er like eller forskjellige, betegner en hydroxy-,
en OR₃- eller en N(R₃)₂-gruppe,

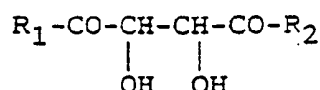
R₃ betegner en C₁-C₄-alkylgruppe,

- 25 X betegner en gruppe valgt fra gruppen bestående av klor-,
brom- eller jodatom, hydroxy, C₁-C₄-alkanoyloxy og C₁-C₄-alkyl-
sufonyloxygruppe,

og hvor karbonatomene merket med en stjerne begge samtidig er
i R- eller S-konfigurasjonen, og hvor ketalet av formel (I)
30 eksisterer i form av epimerer med hensyn til karbonatomet bun-
det til X-gruppen,

fremstilles ved omsetning av L(+)- eller D(-)-vinsyre eller et
derivat derav av formel

35



5 hvori

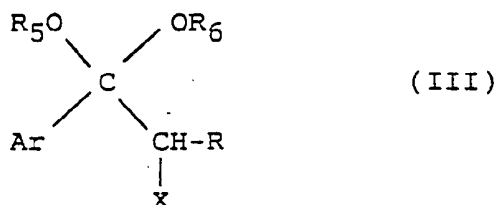
R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, med
a) et keton av formel



10

hvori Ar, R og X har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær
av en syrekatalysator og av en orthoester ved en temperatur på
15 fra 50 til 90°C eller ved azeotropdestillering av vannet dannet
ved ketaliseringen i nærvær av et egnet organisk løsningsmid-
del, eller med
b) et ketal av formel

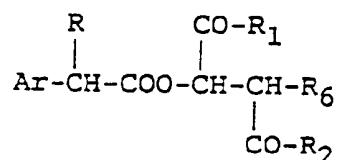
20



25

hvori Ar, R og X har de ovenfor angitte betydninger, R_5 og R_6
betegner en C_1 - C_4 -alkylgruppe,
30 i en inert gassatmosfære i nærvær av en syrekatalysator under
vannfrie betingelser, ved en temperatur på fra 20 til 125°C, og
om ønsket, ved omdannelse av ketalet av formel (I) hvori
 $R_1=R_2=OR_3$ til det tilsvarende ketal av formel (I) hvori R_1
og/eller $R_2 = OH$ ved behandling med en sterk base ved rom-
35 temperatur i et vandig medium, etterfulgt av surgjøring til pH
1, eller om ønsket, ved omdannelse av ketalet av formel (I)
hvori $R_1=R_2=OR_3$ til det tilsvarende ketal av formel (I) hvori R_1
og/eller $R_2 = N(R_3)_2$ ved behandling med et amin av formel $(R_3)_2NH$
i et vandig medium ved romtemperatur,

hvilken fremgangsmåte også er kjennetegnet ved at et ketal av formel (I) omleires til den ovenfor angitte alfa-arylalkansyre i ett enkelt trinn i vandig medium, ved en sur pH, ved en temperatur mellom romtemperatur og 150°C, under dannelse av tilsvarende alfa-arylalkansyrer med et enantiomert forhold høyere enn det epimere forhold av utgangsketalet av formel (I), eller i to trinn ved behandling av angitte ketal av formel (I) i nærvær av et metallsalt som katalysator i et organisk medium som ikke inneholder alkoholer eller glycoler ved en temperatur på fra 15 til 50°C, under dannelse av en forbindelse av generell formel



hvor Ar, R, R₁ og R₂ har de ovenfor angitte betydninger, og hvor R₆ er hydroxy, som deretter underkastes hydrolyse under sure betingelser, ved fra romtemperatur til 95°C under dannelse av alfa-arylalkansyrer som har et enantiomert forhold lik det epimere forhold av alfa-halogenketalutgangsmaterialet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det som syrekatalysator anvendes en uorganisk eller sulfonsyre.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at den sure pH er i området fra 4 til 6.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det egnede organiske løsningsmiddel er valgt fra gruppen bestående av benzen, toluen, xylen og heptan.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t Ar er naftyl substituert
i 6-stilling med en C₁-C₄-alkoxygruppe, og i 5-stilling med
hydrogen eller med et halogenatom.

5

10

15

20

25

30

35