



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 216 007 A5

3(51) C 07 C 143/68

C 07 D 209/46

C 07 D 317/24

C 07 D 333/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 256 548 7
 (31) 125355/80
 143042/80
 157049/80
 11700/81
 90979/81

(22) 11.09.81
 (32) 11.09.80
 15.10.80
 10.11.80
 30.01.81
 15.06.81

(44) 28.11.84
 (33) JP

(71) siehe (73)

(72) Tsuchihashi, Genichi; Mitamura, Schuichi; Kitajima, Kouji, JP

(73) Syntex Pharmaceuticals International Limited, Hamilton (Bermuda), BM

(54) Verfahren zur Herstellung von α -Sulfonyloxyketonacetalen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von α -Sulfonyloxyketonacetalen der allgemeinen Formel II, in der die Substituenten Ar, R¹, R², R⁴ und R⁵ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen. Diese bisher nicht bekannt gewordenen Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von mit einer aromatischen Gruppe α -substituierten Alkansäuren, die ihrerseits nützliche Arzneimittel darstellen. Formel II



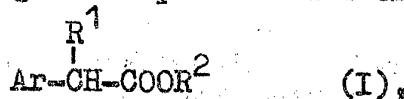
ANMELDUNG

ANMELDUNG

ANMELDUNG

Verfahren zur Herstellung von α -SulfonyloxyketonacetalenAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von α -Sulfonyloxyketonacetalen, die als Ausgangsprodukt für die Herstellung von mit einer aromatischen Gruppe α -substituierten Alkansäuren oder deren Estern verwendet werden können. Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



worin Ar eine aromatische Gruppe, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gesättigte aliphatische Gruppe darstellen, oder Ar und R^1 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen kondensierten Ring bilden können, und R^2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Hydroxyalkylgruppe bedeutet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Viele der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind wirtschaftlich wertvoll. Beispielsweise ist die Verbindung α -(4-Isobutylphenyl)-propionsäure, entsprechend einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin Ar eine 4-Isobutylphenylgruppe ist, R^1 eine Methylgruppe ist und R^2 ein Wasserstoffatom ist, unter der Bezeichnung "Ibuprofen" bekannt, welches ein entzündungshemmendes Arzneimittel ist. α -(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, entsprechend einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin Ar eine 6-Methoxy-2-naphthylgruppe ist, R^1 eine Methylgruppe ist und R^2 ein Wasserstoffatom ist, ist unter der Bezeichnung "Naproxen" be-

kannt. α -(4-Difluormethoxyphenyl)-isovaleriansäure, entsprechend einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin Ar eine 4-Difluormethoxyphenylgruppe ist, R¹ eine Isopropyl-Gruppe ist und R² ein Wasserstoffatom ist, ist als Säureeinheit von Pyrethruminsektiziden sehr wirksam.

Die Verbindungen der Formel I wurden bislang nach verschiedenen Verfahren hergestellt (vgl. GB-PS 971 700, 1 167 192, 1 160 725 und US-PS 4 242 519).

Die erfindungsgemäß hergestellten Ausgangsverbindungen für die Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt geworden.

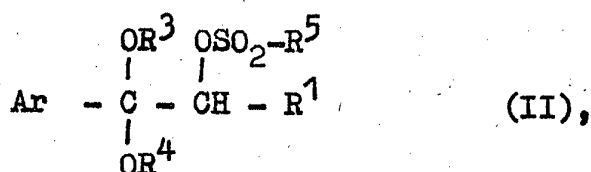
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Zwischenprodukten zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue α -Sulfonyloxyketonacetale herzustellen, wodurch es möglich wird, in einem einzigartigen und großtechnisch vorteilhaften Verfahren Verbindungen der Formel I zu erhalten.

Die erfindungsgemäß hergestellten α -Sulfonyloxyketonacetale entsprechen der allgemeinen Formel II



worin Ar eine aromatische Gruppe und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gesättigte aliphatische Gruppe darstellen, oder Ar und R^1 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen kondensierten Ring bilden können, R^3 und R^4 unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder zusammen genommen eine Alkylengruppe darstellen und R^5 eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkylgruppe oder eine aromatische Gruppe bedeutet.

Die verschiedenen Gruppen in der Formel (II) werden nachstehend beispielsweise näher erläutert:

(1) Arylgruppen, die gegebenenfalls wenigstens einen Substituenten aufweisen, werden als aromatische Gruppe Ar bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Gruppen der Formel R^6-Ar^1 , worin Ar^1 eine Phenyl- oder Naphthylengruppe, und R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Halogenalkoxygruppe, eine niedere Alkanoylaminogruppe, eine Oxoisindolinyngruppe oder eine Phenylgruppe bedeuten. Eine Thienylgruppe kann als weiteres bevorzugtes Beispiel für die aromatische Gruppe Ar genannt werden.

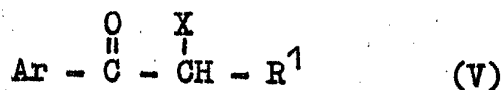
(2) Niedere Alkylgruppen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl oder Butyl, werden als gesättigte aliphatische Gruppe R^1 bevorzugt. Somit stellen ein Wasserstoffatom und niedere Alkylgruppen eine bevorzugte Klasse für R^1 dar.

(3) Niedere Alkylgruppen sind als die jeweils durch die Reste R^3 und R^4 dargestellten Alkylgruppen geeignet. Niedere Alkylengruppen, z. B. Äthylen, Propylen und Trimethylen, sind als Alkylengruppe geeignet, die von R^3 und R^4 zusammen genommen gebildet wird.

9.9.83

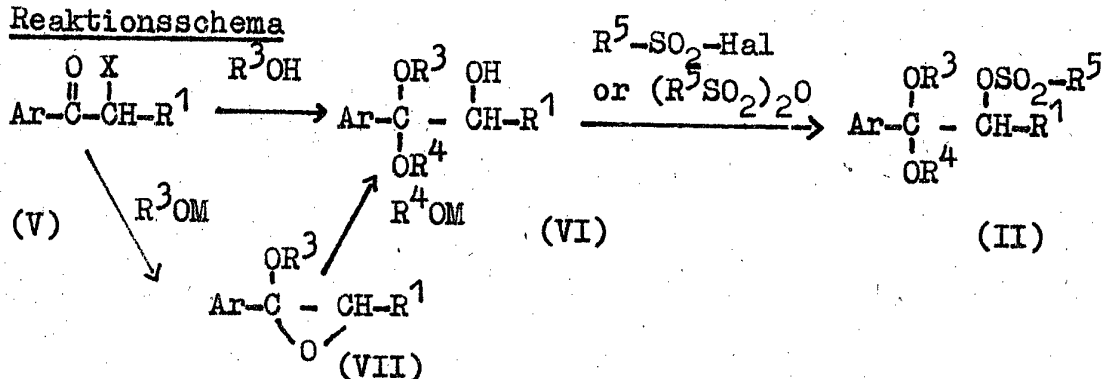
(4) Beispiele für bevorzugte substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppen, die durch R^5 dargestellt werden, umfassen unsubstituierte niedere Alkylgruppen, z. B. Methyl, Äthyl und Butyl; niedere Halogenalkylgruppen, z. B. Trifluormethyl; und ein d- oder l-10-Camphoryl. Bevorzugt als aromatische Gruppe R^5 werden substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppen der Formel R^7 , worin R^7 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine niedere Alkylgruppe darstellt.

Die Verbindungen der Formel (II) werden erfindungsgemäß aus α -Halogenketonen der allgemeinen Formel



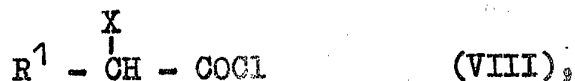
synthetisiert, worin X ein Halogenatom darstellt und Ar und R¹ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, wobei die Synthese über den Weg des nachstehend angegebenen Reaktionsschemas erfolgt.

Reaktionsschema

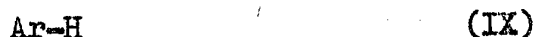


In dem vorstehend angegebenen Reaktionsschema bedeutet M ein Alkalimetall und Hal ein Halogenatom, insbesondere ein Chloratom, und Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵ und X besitzen die vorstehend angegebene Bedeutung.

Die Verbindung der Formel (V) kann mühelos hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



worin R¹ und X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, der Friedel-Craftschen Reaktion mit einer Verbindung der Formel



unterwirft, worin Ar die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, oder indem man eine Verbindung der Formel



worin Ar und R¹ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, in an sich bekannter Weise halogeniert.

Der Weg in dem Reaktionsschema wird nachstehend im einzelnen erläutert.

Stufe (V) → (VI)

Diese Stufe umfaßt die Einwirkung eines Alkalialkoxyds (R³OM) auf die Verbindung der allgemeinen Formel (V) in Gegenwart des entsprechenden Alkohols (R³OH), wobei ein α-Hydroxyketonacetal der allgemeinen Formel (VI) erhalten wird. In der in dieser Stufe erzeugten Verbindung der allge-

meinen Formel (VI) hat R^4 die gleiche Bedeutung wie R^3 . Lithiumalkoxyde, Natriumalkoxyde und Kaliumalkoxyde können in geeigneter Weise als Alkalialkoxyde verwendet werden. Die Verwendung von Natriumalkoxyden wird aufgrund ihrer niedrigen Kosten bevorzugt. Die Menge des Alkalialkoxyds beträgt im allgemeinen wenigstens 1 Mol je 1 Mol der Verbindung der Formel (V), und die Umsetzung kann rasch vervollständigt werden, wenn es in einer Menge von 1,5 bis 3 Mol je 1 Mol der Verbindung der Formel (V) verwendet wird. Die Menge des Alkohols, der gleichzeitig anwesend sein soll, kann wenigstens 1 Mol je 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (V) sein. Vorteilhafterweise wird der Alkohol in einem Überschuß eingesetzt, damit er auch als Lösungsmittel dienen kann. Es ist auch möglich, ein aprotisches Lösungsmittel zuzugeben, welches an der Umsetzung nicht teilnimmt, beispielsweise Diäthyläther, Tetrahydrofuran, DMF oder 1,2-Dimethoxyäthan. Die Reaktion schreitet bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 100°C glatt fort. Zur Vereinfachung der Arbeitsweise wird die Reaktion vorzugsweise bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 60°C ausgeführt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann diese Stufe ausgeführt werden, indem die Verbindung der Formel (V) mit dem Alkalialkoxyd ($R^3\text{OM}$) in einem aprotischen Lösungsmittel, z. B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan unter Bildung einer Epoxyverbindung der Formel (VII) umgesetzt wird und dann diese Verbindung mit einem Alkohol ($R^4\text{OH}$) in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalialkoxyds ($R^4\text{OM}$) umgesetzt wird, wobei ein α -Hydroxyketon-acetal (VI) (vgl. Beispiele 8 und 9) erhalten wird. Gemäß dieser Arbeitsweise kann eine Verbindung der Formel (VI), in welcher R^3 von R^4 verschieden sind, ebenfalls erhalten werden.

Die Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel (V) und dem Alkalialkoxyd (R^3OM) kann üblicherweise bei einer Temperatur von etwa $0^{\circ}C$ bis etwa $60^{\circ}C$ unter Verwendung von 1 bis 3 Mol, je 1 Mol der Verbindung der Formel (V), des Alkalialkoxyds ausgeführt werden. Die Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel (VII) und dem Alkohol (R^4OH) kann im allgemeinen bei einer Temperatur von etwa $0^{\circ}C$ bis etwa $100^{\circ}C$ unter Verwendung von wenigstens 1 Mol, je 1 Mol der Verbindung der Formel (VII), des Alkohols durchgeführt werden. Vorzugsweise wird der Alkohol im Überschuß verwendet, damit er gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform dieser Stufe wird das α -Halogenketon der allgemeinen Formel (V) in Gegenwart eines zweiwertigen Alkohols, z. B. Äthylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Propandiol, mit einem Monosalz des zweiwertigen Alkohols und eines Alkalimetalls umgesetzt, wobei das α -Hydroxyketonacetal der allgemeinen Formel (VI) erhalten wird. Dieses Verfahren führt zu einem Produkt entsprechend der Formel (VI), worin R^3 und R^4 zusammen eine Alkylen-Gruppe, z. B. Äthylen, Propylen oder Trimethylen, bilden.

Die Umsetzung kann im allgemeinen bei $0^{\circ}C$ bis $100^{\circ}C$ unter Verwendung von wenigstens 1 Mol, vorzugsweise 1,5 bis 3 Mol, des zweiwertigen Alkoholmonosalzes des Alkalimetalls in Gegenwart von wenigstens 0,5 Mol, vorzugsweise 2 bis 10 Mol, des zweiwertigen Alkohols ausgeführt werden. Dabei kann ein aprotisches Lösungsmittel, welches an der Umsetzung nicht teilnimmt, z. B. ein Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan, zugegeben werden.

Die in der vorstehend angegebenen Stufe erhaltenen Verbindungen der Formel (VI), worin Ar einen anderen Rest als die Phenyl- und 4-Chlorphenylgruppe darstellt, und solche Verbindungen, in welchen R^1 kein Wasserstoffatom ist, sind neue Verbindungen, die in der Literatur nicht beschrieben sind und einen Teil der vorliegenden Erfindung darstellen.

Typische Beispiele für solche Verbindungen der Formel (VI) sind nachstehend zusätzlich zu den in den Beispielen gezeigten aufgeführt: Verbindungen der Formel (VI), worin Ar ist 4-Prenylphenyl und R^1 ist Methyl; Ar ist N-Methylphenothiazinyl, und R^1 ist Wasserstoff oder Methyl; Ar ist 1-Methylpyrrolyl, und R^1 ist Wasserstoff oder Methyl; Ar ist 2-Fluor-4-biphenylyl, und R^1 ist Methyl; Ar ist 2-Acetylamino-4-biphenylyl, und R^1 ist Methyl; Ar ist 4-Chlorphenyl, und R^1 ist Isopropyl; und Ar ist 3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl und R^1 ist Methyl.

Stufe (VI) (II)

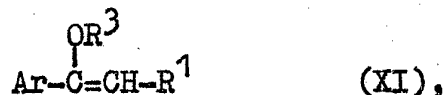
Diese Stufe umfaßt die Einwirkung von einem O-Sulfonylierungsmittel der Formel R^5-SO_2-Hal oder $(R^5SO_2)_2O$ auf das in der vorstehenden Stufe erhaltene α -Hydroxyketonacetal der Formel (VI), um die Verbindung der allgemeinen Formel (II) zu bilden.

Beispiele für das O-Sulfonylierungsmittel umfassen mit einer aromatischen Gruppe substituierte Sulfonylhalogenide, z. B. Benzolsulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid, p-Brombenzolsulfonylchlorid, p-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Naphthalinsulfonylchlorid; und Alkansulfonylhalogenide oder Alkansulfonsäureanhydride, z. B. Methansulfonylchlorid, Butan-

sulfonylchlorid, Methansulfonsäureanhydrid, Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Trifluormethansulfonylchlorid, d-10-Camphorsulfonylchlorid, und ϵ -10-Camphorsulfonylchlorid.

Die Umsetzung wird zweckmäßig unter neutralen bis basischen Bedingungen ausgeführt, und im Hinblick darauf wird die Umsetzung vorteilhaft in Gegenwart von wenigstens 1 Mol, je 1 Mol der Verbindung der Formel (VI), eines tertiären Amins, z. B. Triäthylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin, ausgeführt. Auf diese Weise kann die Umsetzung bei einer relativ niedrigen Temperatur im Bereich von etwa 0 °C bis Raumtemperatur durchgeführt werden. Es kann auch ein aprotisches Lösungsmittel, welches an der Umsetzung nicht teilnimmt, z. B. Methylenchlorid oder Diäthyläther, zugegeben werden.

Wie vorstehend beschrieben, kann die Verbindung der allgemeinen Formel (II) als Ausgangsmaterial bei dem Verfahren gemäß der Erfindung in zwei Stufen aus dem α -Halogenketonacetal der allgemeinen Formel (V) hergestellt werden. Sie kann auch nach anderen Arbeitsweisen gebildet werden, z. B. nach einem Verfahren, bei welchem ein 1-(aromatische Gruppe)-1-Alkoxy-1-alken der Formel



worin Ar, R¹ und R³ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, unter Bildung der Epoxyverbindung der Formel (VII) oxydiert wird, das α -Hydroxyketonacetal der Formel (VI) aus der vorstehenden Epoxyverbindung gebildet wird und weiter die Stufe (VI) $\rightarrow$ (II) ausgeführt wird; nach einem Verfahren, bei welchem das entsprechende α -Sulfonyloxyketon

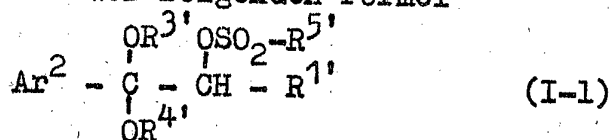
zu der Verbindung der allgemeinen Formel (II) acetalisiert wird; und nach einem Verfahren, bei welchem ein α -Oxoketon-acetal der nachstehenden Formel

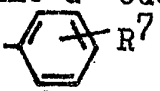


worin Ar, R¹, R³ und R⁴ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, unter Bildung des α -Hydroxyketonacetals der Formel (VI) reduziert wird und dieses der Stufe (VI) $\rightarrow$ (II) unterworfen wird.

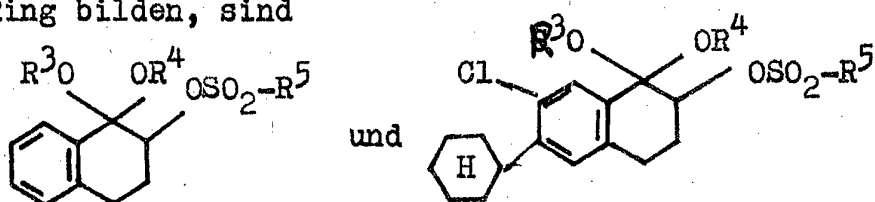
So kann das erfindungsgemäße α -Sulfonyloxyketonacetal der Formel (II) nach verschiedenen einfachen Arbeitsweisen und mit einer geringeren Anzahl von Stufen hergestellt werden.

Unter den gemäß der Erfindung geschaffenen Verbindungen der Formel (II) sind solche der folgenden Formel

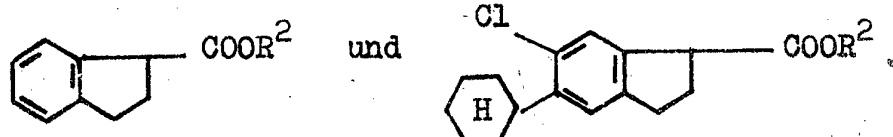


bevorzugt, worin Ar² eine Gruppe der Formel R⁶-Ar¹- oder eine Thienylgruppe, R^{1'} ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe und R^{3'} und R^{4'} unabhängig voneinander eine niedere Alkylgruppe darstellen oder R^{3'} und R^{4'} zusammenge-
nommen eine niedere Alkylengruppe bedeuten, R^{5'} eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Halogenalkylgruppe, eine d- oder l-10-Camphorylgruppe oder die Gruppe der Formel  R⁷ bedeutet, und Ar¹, R⁶ und R⁷ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

In der Formel (II) können die Reste Ar und R¹ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen kondensierten Ring bilden. Spezifische Beispiele für Verbindungen der Formel (II), worin Ar und R¹ einen kondensierten Ring bilden, sind



Die Hydrolyse dieser Verbindungen oder die Behandlung derselben mit dem Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff ergibt jeweils die folgenden Verbindungen:



Es wurde gefunden, daß, wenn die Verwendung der allgemeinen Formel (II), welche eine bestimmte Acetalverbindung mit einer Sulfonyloxygruppe (OSO₂R⁵) in der 2-Stellung und eine aromatische Gruppe (Ar) in der 1-Stellung aufweist, hydrolysiert wird, eine einzigartige Reaktion stattfindet, bei welcher die Sulfonyloxygruppe abgespalten wird und die aromatische Gruppe zu der 2-Stellung verschoben wird, wobei eine mit einer aromatischen Gruppe α -substituierte Alkansäure der allgemeinen Formel (I) erhalten wird.

Die Hydrolysereaktion kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt werden. Zweckmäßig wird sie jedoch im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind aprotische polare Lösungsmittel,

z. B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxyd (DMSO), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI), 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Diäthylenglykoldimethyläther (Diglyme), Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA), 1,2-Dimethoxyäthan und Pyridin; und protische polare Lösungsmittel, z. B. Methanol, Äthanol, Äthylenglykol und Essigsäure. Diese Lösungsmittel können einzeln oder in Form einer Mischung von zwei oder mehreren zur Anwendung gelangen.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und kann in Übereinstimmung mit der Art des Ausgangsmaterials (II) und dgl. weitgehend variiert werden. Im allgemeinen können Temperaturen zwischen etwa 0 °C und etwa 250 °C, vorzugsweise von Raumtemperatur bis etwa 200 °C, zur Anwendung gelangen. Um die Reaktion zu fördern, wird die Umsetzung zweckmäßig bei einer erhöhten Temperatur, vorzugsweise von etwa 40 °C bis zur Rückflusstemperatur der Reaktionsmischung, insbesondere von etwa 50 °C bis etwa 180 °C, ausgeführt. Die Reaktion kann bei atmosphärischen oder bei erhöhten Drücken ausgeführt werden.

Das für die Hydrolyse der Verbindung der Formel (II) erforderliche Wasser kann im voraus einem Lösungsmittel der vorstehend angegebenen Art einverleibt werden, und die Verbindung der Formel (II) kann in das Lösungsmittel für die Durchführung der Umsetzung eingemischt werden. Es ist auch möglich, die Verbindung der Formel (II) in das Lösungsmittel einzumischen, Wasser der Mischung zuzusetzen und das Wasser mit der Verbindung (II) umzusetzen.

Alternativ wird die Verbindung der Formel (II) auf eine Temperatur innerhalb des vorstehend angegebenen Bereiches in dem vorstehend genannten Lösungsmittel in wasserfreiem Zu-

stand erhitzt, worauf Wasser zur Hydrolyse der Verbindung der Formel (II) zugegeben wird.

Im Hinblick auf die Leichtigkeit der Durchführung und des Betriebs ist es zweckmäßig, die Verbindung der Formel (II) in eine Mischung aus Wasser und dem vorstehend angegebenen polaren Lösungsmittel einzubringen.

Die für die Hydrolyse erforderliche Menge Wasser ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Verbindung (II), den Reaktionsbedingungen und dgl. in weitem Umfang variiert werden. Im allgemeinen wird Wasser in einer Menge von wenigstens 1 Mol, vorzugsweise wenigstens 5 Mol je 1 Mol der Verbindung der Formel (II) verwendet. Wenn es in einer zu großen Menge eingesetzt wird, nimmt die Löslichkeit der Verbindung der Formel (II) ab. Vorzugsweise wird daher Wasser nicht in einer zu überschüssigen Menge verwendet.

Um die unerwünschte Spaltung der Acetaleinheit der Verbindung der Formel (II) mittels einer Säure zu verhindern, wird die Hydrolyse vorzugsweise im allgemeinen unter neutralen oder basischen (pH etwa 7 bis 14) Bedingungen ausgeführt.

Da die Sulfonyloxygruppe ($-\text{OSO}_2-\text{R}^5$) in der 2-Stellung als Sulfonsäure $\text{R}^5\text{SO}_3\text{H}$ bei der Hydrolysereaktion abgespalten wird, wird zweckmäßig eine Base in dem Reaktionssystem anwesend gehalten, um das Reaktionssystem unter neutralen oder basischen Bedingungen während des Fortschreitens der Reaktion beizubehalten. Beispiele für die Base, welche für diesen Zweck verwendet werden kann, umfassen Alkalihydroxyde z. B. Kaliumhydroxyd und Natriumhydroxyd; Erdalkalihydroxyde, z. B. Magnesiumhydroxyd und Calciumhydroxyd; Alkalicar-

9.9.83

bonate, z. B. Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat; Erdalkalibonate, z. B. Magnesiumcarbonat und Calciumcarbonat; Alkalibicarbonat, z. B. Kaliumbicarbonat und Natriumbicarbonat; Alkalicarboxylate, z. B. Natriumformiat, Natriumacetat, Kaliumacetat und Natriumpropionat; Alkaliphosphate, z. B. Natriumphosphat und Kaliumphosphat; und organische tertiäre Amine, z. B. Pyridin, Triäthylamin und Tributylamin. Diese anorganischen oder organischen Basen werden zweckmäßig in einer Menge von im allgemeinen wenigstens 1 Äquivalent, vorzugsweise 1 bis 10 Äquivalent je 1 Mol der Verbindung der Formel (II) verwendet.

Die Hydrolysereaktion kann im allgemeinen innerhalb etwa 1 bis etwa 250 h beendet werden, obgleich dies von der Art der Ausgangsverbindung der Formel (II) und von den Reaktionsbedingungen abhängt.

Bei der vorstehend angegebenen Hydrolysereaktion wird die Sulfonyloxygruppe ($-\text{OSO}_2-\text{R}^5$) in der 2-Stellung der Verbindung der Formel (II) abgespalten und die aromatische Gruppe (Ar) in der 1-Stellung zu der 2-Stellung verschoben. Gleichzeitig wird irgendeine der Acetalgruppen $-\text{OR}^3$ und $-\text{OR}^4$ abgespalten, wobei die zurückbleibende Acetalgruppe die Gruppe $-\text{OR}^2$ in der Verbindung der Formel (I) (worin R^2 eine Alkylgruppe bedeutet) bildet. In Abhängigkeit von den bei der Hydrolyse angewandten Bedingungen, insbesondere unter stark basischen Bedingungen, unterliegt der gebildete Ester (I) (die Verbindung der Formel (I), worin R^2 eine Alkylgruppe ist) einer weiteren Hydrolyse unter Bildung der Verbindung der Formel (I), worin R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet.

Wenn die Verbindung der Formel (II), worin R^3 und R^4 zusammen eine Alkylengruppe bilden, hydrolysiert wird, wird eine entsprechende Verbindung der Formel (I) erhalten, worin R^2 eine Hydroxyalkylgruppe darstellt.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit einem Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff behandelt. Es wurde gefunden, daß infolge dieser Behandlung die Sulfonyloxygruppe ($-\text{OSO}_2-\text{R}^5$) in der 2-Stellung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) abgespalten wird und die aromatische Gruppe (Ar) in der 1-Stellung zu der 2-Stellung verschoben wird, wobei die Verbindung der Formel (I) erhalten wird. Auch bei dieser Reaktion bildet eine der Gruppen $-\text{OR}^3$ oder $-\text{OR}^4$ der Verbindung der allgemeinen Formel (II) die $-\text{OR}^2$ -Gruppe des Produktes der Formel (I). Daher ist das Produkt bei dieser Umsetzung der Ester der Formel (I), worin R^2 eine Alkylgruppe bedeutet.

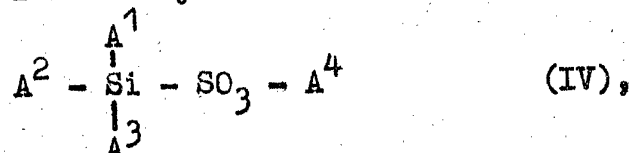
Der hier verwendete Ausdruck "Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff" bezeichnet eine Verbindung mit der Fähigkeit, in solcher Weise zu koordinieren, daß sie ein einsames Elektronenpaar des Sauerstoffatoms aufnehmen kann. Spezifische Beispiele für Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff umfassen die folgenden:

(a) Jodtrialkylsilane der Formel



worin A^1 , A^2 und A^3 gleich oder verschieden sind und jeweils eine Alkylgruppe, insbesondere eine niedere Alkylgruppe, darstellen, z. B. Jodtrimethylsilan und Jodtriäthylsilan.

(b) Trialkylsilylperfluoralkylsulfonate der Formel



worin A^4 eine Perfluoralkylgruppe, insbesondere eine niedere Perfluoralkylgruppe bedeutet und A^1 , A^2 und A^3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, z. B. Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und Trimethylsilylpentafluoräthansulfonat.

(c) Lewis-Säuren, z. B. Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Zinkchlorid, Zinnchlorid, Titanchlorid, Borfluorid und Eisenchlorid.

Diese Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff können einzeln oder in Form einer Mischung von zwei oder mehreren verwendet werden. Besonders bevorzugte Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff, die gemäß der Erfindung verwendet werden, sind Jodtrimethylsilan, Trimethylsilyltrifluormethansulfonat, Eisenchlorid, Aluminiumchlorid und Zinnchlorid.

Die Menge des verwendeten Mittels mit einer Affinität für Sauerstoff ist nicht streng beschränkt und kann in Abhängigkeit von der Art der Verbindung der Formel (II) und/oder der Art des Mittels in breitem Umfang variiert werden. Im allgemeinen wird es in einer Menge von wenigstens 0,1 Mol, vorzugsweise 0,2 bis 5,0 Mol, insbesondere 1,0 bis 2,0 Mol, je 1 Mol der Verbindung der Formel (II) verwendet.

Die Behandlung der Verbindung der Formel (II) mit dem Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff kann in Abwesenheit eines

Lösungsmittels ausgeführt werden. Im allgemeinen wird die Behandlung zweckmäßig in einem Lösungsmittel, insbesondere einem aprotischen Lösungsmittel, ausgeführt. Wenn z. B. eine Lewis-Säure oder ein Jodtrialkylsilan als Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff verwendet wird, ergeben halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, Chloroform und 1,2-Dichloräthan, besonders gute Ergebnisse. Wenn das Trialkylsilylperfluoralkylsulfonat als das Mittel zur Anwendung gelangt, werden halogenierte Kohlenwasserstoffe, Acetonitril und Orthoformate als Lösungsmittel bevorzugt.

Die Reaktion schreitet bei dieser Ausführungsform sehr glatt unter milden Bedingungen fort. Die Behandlungstemperatur liegt im Bereich von etwa -40°C bis etwa 150°C , vorzugsweise etwa -20°C bis etwa 100°C , insbesondere -10°C bis etwa 90°C .

Bei der Behandlung der Verbindung der Formel (II) mit dem Mittel mit einer Affinität für Sauerstoff unter diesen Bedingungen wird die Verbindung der Formel (I) erhalten. Wenn das Mittel mit der Affinität für Sauerstoff eine Lewis-Säure ist, können das Produkt und das Mittel bisweilen einen Komplex bilden. In diesem Fall kann das Produkt durch Zugabe von Wasser zu der Reaktionsmischung zwecks Zersetzung des Komplexes und anschließendes Unterwerfen an übliche Abtrennarbeitsgänge isoliert werden.

Die hergestellte Verbindung der Formel (I) kann aus der Reaktionsmischung nach an sich bekannten Arbeitsweisen, beispielsweise Extraktion, Chromatographie, Destillation und Kristallisation, abgetrennt werden.

Die Verbindungen der Formel (I), welche aus den Verbindungen der Formel II hergestellt werden, umfassen zahlreiche Verbindungen, die auf solchen Gebieten wie Arzneimittel und landwirtschaftliche Chemikalien brauchbar sind. Typische Beispiele solcher brauchbaren und wertvollen Verbindungen sind Ibuprofen, Naproxen und α -[4-(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl]-propionsäure (entzündungshemmendes Mittel, Indoprofen). Typische Beispiele umfassen auch α -(2-Thienyl)-propionsäure, Methyl- α -(4-acetylaminophenyl)-propionat, α -[4-(tert.-Butyl)-phenyl]-isovaleriansäure, Methyl- α -(4-alkoxyphenyl)-isovalerianat, α -(4-Biphenyl)-propionsäure, Methyl- α -(4-difluormethoxyphenyl)-isovalerianat und Methyl- α -(4-alkoxyphenyl)-propionate, die als wichtige synthetische Zwischenprodukte für entzündungshemmende Mittel und Insektizide bekannt sind.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

9,81 g p-Toluolsulfonylchlorid wurden in 10 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 10 min 10 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 6,65 g α -Hydroxypropionendimethylacetal tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde während 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und während 2 h gerührt. Die sich ergebende Ausfällung wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Kaliumhydroxyd

getrocknet, wobei 10,91 g α -(p-Toluolsulfonyloxy)-propio-phenondimethylacetal in Form von farblosen Kristallen erhalten wurden.

Ausbeute: 92 %

F: 62 bis 63 °C (aus Ligroin)

IR (KBr): 1360, 1190, 1175, 1090, 1060, 1040, 910, 710 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): δ 1,07 (3H, d, J = 6Hz), 2,73 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,95 (1H, q, J = 6Hz), 7,33 (7H, m), 7,77 (2H, d, J = 9Hz).

Für C₁₈H₂₂O₅S:

berechnet: C = 61,70; H = 6,33; S = 9,15 %

gefunden: C = 61,72; H = 6,26; S = 9,19 %.

Beispiel 2

19,0 g p-Isobutylpropiophenon wurden in einer Mischung von 15 ml wasserfreiem Diäthyläther und 5 ml wasserfreiem Dioxan gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt.

17,6 g Brom wurden im Verlauf von 25 min tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde während 2,5 h gerührt. 50 ml Wasser wurden zugegeben, und die Mischung wurde mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Der Extrakt wurde mit 50 ml Wasser viermal gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 30 ml heißem Methanol gelöst und auf -40 °C gekühlt. Die Ausfällung wurde durch Filtration gesammelt und mit kaltem Methanol gewaschen, wobei 21,88 g α -Brom-p-isobutylpropiophenon in Form von farblosen Kristallen erhalten wurden.

Ausbeute: 81 %

F : 63 bis 66 °C

IR (KBr): 2950, 1680, 1608, 1419, 1260, 1250, 1167, 955, 862 cm⁻¹.

NMR (CDCl_3): δ 0,91 (6H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1,87 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
1,8 - 2,2 (1H, m), 2,52 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$), 5,25
(1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,92
(2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{OBr}$:

berechnet: C = 58,00; H = 6,37; Br = 29,69 %

gefunden: C = 57,80; H = 6,27; Br = 29,42 %

Beispiel 3

1,134 g Natriummethoxyd wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur in einer Atmosphäre von Argon gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 30 min bei Raumtemperatur 20 ml einer wasserfreien Methanollösung von 2,692 g α -Brom-p-isobutylpropiophenon tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurden 50 ml Wasser der Reaktionsmischung zugesetzt, und die Mischung wurde mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Der Extrakt wurde mit 20 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet und unter verringertem Druck in Gegenwart einer geringen Menge von Kaliumcarbonat konzentriert, wobei 2,370 g α -Hydroxy-p-isobutylpropiophenondimethylacetal in Form einer farblosen öligen Substanz erhalten wurden. Die Ausbeute betrug 94 %. Für die Elementaranalyse wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (Florisil; Methylenchlorid) gereinigt.

IR (rein): 3500, 2950, 1460, 1100, 1050, 980, 850, 800,
740 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 0,91 (6H, d, $J = 7\text{Hz}$), 0,96 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
1,6 - 2,1 (1H, m), 2,43 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,57
(1H, breit s), 3,20 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,06
(1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,08 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,33
(2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

9.9.83

Für $C_{15}H_{24}O_3$:

berechnet: C = 71,39; H = 9,59 %

gefunden: C = 71,39; H = 9,48 %.

Beispiel 4

26,84 g Isobutylbenzol und 29,34 g Aluminiumchlorid wurden unter Eiskühlung in 20 ml Schwefelkohlenstoff gerührt. Zu der Mischung wurden im Verlauf von 30 min 40,63 g α -Chlorpropionylchlorid tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde unter Eiskühlung während 1,5 h gerührt. Es wurde ferner während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen, und 100 ml konzentrierter Salzsäure wurden zugegeben. Die Mischung wurde mit 100 ml Diäthyläther viermal extrahiert. Der Extrakt wurde mit 100 ml Wasser und dann viermal mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der ölige Rückstand wurde in 40 ml Methanol bei einer erhöhten Temperatur gelöst, mit Aktivkohle behandelt und auf -40°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit gekühltem Methanol gewaschen, wobei 17,83 g α -Chlor-p-isobutylpropionphenon in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 51 bis 53°C erhalten wurde.

Ausbeute: 40 %

IR (KBr): 2950, 1690, 1608, 1419, 1357, 1266, 1180, 956,
861 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 0,91 (6H, d, J = 7Hz), 1,71 (3H, d, J = 7Hz),
1,5 - 2,2 (1H, m), 2,52 (2H, d, J = 7Hz), 5,20
(1H, q, J = 7Hz), 7,23 (2H, d, J = 9Hz), 7,91
(2H, d, J = 9Hz).

Für $C_{13}H_{17}OCl$:

berechnet: C = 69,47; H = 7,63; Cl = 15,78 %

gefunden: C = 69,56; H = 7,44; Cl = 15,76 %.

Beispiel 5

0,979 g Natriummethoxyd wurden in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur in einer Argonatmosphäre gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 20 min 10 ml einer wasserfreien Methanollösung von 2,036 g α -Chlor-p-isobutylpropiophenon tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde weiter bei Raumtemperatur während 4 h gerührt. Bei üblicher Aufarbeitung, wie in Beispiel 4 angegeben, wurden 2,158 g (Ausbeute 95 %) von α -Hydroxy-p-isobutylpropiophenondimethylacetal in Form eines blaßgelben Öls erhalten. Ausbeute 95 %.

Beispiel 6

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde α -(p-Toluolsulfonyloxy)-p-isobutylpropiophenon-dimethylacetal in Form von farblosen Kristallen aus α -Hydroxy-p-isobutylpropiophenon-dimethylacetal hergestellt.

Ausbeute: 89 %

F : 64 bis 65 °C (aus Hexan)

IR (KBr): 2960, 1360, 1185, 1090, 1050, 930, 915, 780 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): δ 0,88 (6H, d, J = 7Hz), 1,09 (3H, d, J = 7Hz), 1,5 - 2,1 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 7Hz), 3,07 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,93 (1H, q, J = 7Hz), 6,9 - 7,4 (6H, m) 7,72 (2H, d, J = 9Hz).

Für $C_{22}H_{30}O_5S$:

berechnet: C = 64,99; H = 7,44; S = 7,89 %

gefunden: C = 64,78; H = 7,26; S = 7,93 %.

Beispiel 7

2,94 g Methansulfonylchlorid wurden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde unter Eiskühlung gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 15 min 10 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 3,23 g α -Hydroxy-p-isobutylpropio-phenon-dimethylacetal tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung 1 h lang und bei Raumtemperatur während 30 min gerührt. 30 ml Wasser wurden zugegeben, und die Mischung wurde während 1 h gerührt. Die Mischung wurde mit 10 ml Methylenchlorid dreimal extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10 ml Wasser dreimal gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und in Gegenwart einer geringen Menge von wasserfreiem Kaliumcarbonat konzentriert. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Florisil; Methylenchlorid) gereinigt, wobei 3,347 g α -(Methansulfonyloxy)-p-isobutylpropio-phenon-dimethylacetal in Form eines farblosen Öles erhalten wurden.

Ausbeute: 79 %

IR (rein): 2960, 1350, 1175, 1095, 1065, 1040, 915 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): δ 0,88 (6H, d, J = 7Hz), 1,16 (3H, d, J = 7Hz), 1,6 - 2,1 (1H, m), 2,44 (2H, d, J = 7Hz), 3,06 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,26 (3H, s), 4,95 (1H, q, J = 7Hz), 7,10 (2H, d, J = 8Hz), 7,32 (2H, d, J = 8Hz).

Für $C_{16}H_{26}O_5S$:

berechnet: C = 58,16; H = 7,93; S = 9,69 %

gefunden: C = 58,06; H = 7,80; S = 9,60 %.

Beispiel 8

9,20 g Natriummethoxyd wurden in 10 ml wasserfreiem Diäthyläther suspendiert, und in einer Argonatmosphäre wurde die Lösung unter Eiskühlung gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 40 min 80 ml einer wasserfreien Diäthylätherlösung von 15,0 g α -Brom-p-methoxypropio-phenon tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde das unlösliche Material durch Filtration in einem Argonstrom abgetrennt. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck konzentriert, wobei 7,88 g 1-(4-Methoxyphenyl)-1-methoxy-1,2-epoxypropan in Form eines blaßroten Öls erhalten wurden.

Ausbeute: 68 %

NMR ($CDCl_3$) : δ 1,00 (3H, d, J = 6Hz), 3,23 (3H, s), 3,52 (1H, q, J = 6Hz), 3,82 (3H, s), 6,92 (2H, d, J = 7Hz), 7,38 (2H, d, J = 7Hz).

Beispiel 9

7,88 g 1-(4-Methoxyphenyl)-1-methoxy-1,2-epoxypropan und 200 mg Natriummethoxyd wurden in 30 ml wasserfreiem Methanol bei Raumtemperatur während 15 h gerührt. 50 ml Wasser wurden der Reaktionslösung zugegeben, und die Mischung wurde mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat und wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter verringertem Druck in Gegenwart einer geringen Menge von wasserfreiem Kaliumcarbonat konzentriert, wobei 8,26 g α -Hydroxy-p-methoxypropio-

phenon-dimethylacetal in Form eines farblosen Öls erhalten wurden. Für die Elementaranalyse wurde dieses Produkt mittels Säulenchromatographie (Florisil; Methylenchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 61 %

IR (rein): 3520, 1050 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 0,94 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,35 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,05 (1H, dq, $J = 4$ und 7Hz), 6,18 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,35 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$:

berechnet: C = 63,70; H = 8,02 %

gefunden: C = 63,98; H = 8,08 %.

Beispiel 10

2,67 g von p-Toluolsulfonylchlorid wurden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 10 min 5 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 1,58 g α -Hydroxy-p-methoxypropiophenon-dimethylacetal tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde während 72 h gerührt. Etwa 20 g Eiswasser wurden zugegeben, und die Mischung wurde mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden mit 20 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck in Gegenwart einer geringen Menge wasserfreiem Kaliumcarbonat konzentriert, wobei 2,12 g α -(p-Toluolsulfonyloxy)-p-methoxypropiophenon-dimethylacetal in Form eines blaßgelben Öls erhalten wurden.

Ausbeute: 80 %

IR (rein): 1600, 1510, 1350, 1245, 1170, 1090, 1055, 1035, 905 cm^{-1} .

9.9.83

NMR (CDCl₃): δ 1,07 (3H, d, J = 7Hz), 2,40 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,92 (1H, q, J = 7Hz), 6,7 - 7,0 (2H, m), 7,1 - 7,4 (4H, m), 7,73 (2H, d, J = 8Hz).

Beispiel 11

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 2 angegeben, wurde α -Brom-p-(tert.-butyl)-isovalerophenon in Form einer farblosen Flüssigkeit aus p-(tert.-Butyl)-isovalerophenon hergestellt.

Ausbeute: 72 %

Kp: 128 bis 140 °C/ 1 Torr

IR (rein): 2960, 1680, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 1,00 (3H, d, J = 7Hz), 1,20 (3H, d, J = 7Hz), 1,35 (9H, s), 2,2 - 2,7 (1H, m), 4,90 (1H, d, J = 9Hz), 7,47 (2H, d, J = 10Hz), 7,90 (2H, d, J = 10Hz).

Für C₁₅H₂₁OBr:

berechnet: C = 60,61; H = 7,12; Br = 26,89 %

gefunden: C = 60,71; H = 7,11; Br = 26,58 %.

Beispiel 12

1,62 Natriummethoxyd wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur unter einer Argonatmosphäre gerührt. Zu der sich ergebenden Lösung wurden 20 ml einer wasserfreien Methanollösung von 2,64 g α -Brom-p-(tert.-butyl)-isovalerophenon im Verlauf von 15 min zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 18 h gerührt.

Nach üblicher Aufarbeitung, wie in Beispiel 3 beschrieben, wurden 2,44 g α -Hydroxy-p-(tert.-butyl)-isovalerophenon-dimethylacetal in Form eines blaßgelben Öls erhalten.

Ausbeute: 98 %

IR (rein): 2950, 1110, 1040 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 0,70 (3H, d, J = 7Hz), 0,90 (3H, d, J = 7Hz), 1,32 (9H, s), 1,0 - 1,6 (1H, m), 2,45 (1H, breit s), 3,22 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,67 (1H, d, J = 6Hz), 7,33 (4H, s).

Beispiel 13

1,90 g Methansulfonylchlorid wurden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt, und zu der Lösung wurden tropfenweise 5 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 2,34 g α -Hydroxy-p-(tert.-butyl)-isovalerophenon-dimethylacetal im Verlauf von 10 min zugegeben. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur während weiterer 24 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Abtrennung, wie in Beispiel 7 angegeben, wurden 1,63 g α -(Methansulfonyloxy)-p-(tert.-butyl)-isovalerophenon-dimethylacetal in Form eines farblosen Öls erhalten (beim Stehen bei Raumtemperatur kristallisierte diese Verbindung aus).

Ausbeute: 55 %

F: 80 bis 86 °C

IR (rein): 2960, 1357, 1176, 1060, 955 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 0,70 (3H, d, J = 7Hz), 0,90 (3H, d, J = 7Hz), 1,32 (9H, s), 1,4 - 1,9 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,26 (3H, s), 4,76 (1H, d, J = 4Hz), 7,37 (4H, s).

Für $C_{18}H_{30}O_5S$:

berechnet: C = 60,30; H = 8,44; S = 8,95 %

gefunden: C = 60,07; H = 8,23; S = 9,07 %

Beispiel 14

100 ml Benzol wurden zu einer Mischung von 7,12 g α -Acetoxyacetophenon, 7,44 g Äthylenglykol und 0,200 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben, und die Mischung wurde unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Wasser wurde mit Hilfe einer Dean-Stark-Einrichtung, die an dem Reaktor angebracht war, entfernt. Nach Halten unter Rückfluß während 21 h wurden 4,00 g Äthylenglykol zugegeben. Die Mischung wurde weiter unter Rückfluß während 6 h erhitzt. Das gebildete Wasser wurde abdestilliert. Nach Abkühlen wurden 30 ml einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat und 20 ml Wasser allmählich zugegeben, und die Mischung wurde mit 30 ml Diäthyläther zweimal extrahiert. Die Extrakte wurden mit 10 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert, wobei 7,874 g eines Rückstandes erhalten wurden. Der Rückstand wurde mittels NMR und GLC als Mischung von α -Acetoxyacetophenon-äthylenacetal und α -Hydroxyacetophenon-äthylenacetal bestimmt. Die Mischung wurde in 20 ml Methanol gelöst, und es wurden 0,300 g Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. 200 ml Wasser wurden zugesetzt, und die ausgefällten farblosen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und über Nacht im Vakuum über Kaliumhydroxyd getrocknet, wobei 4,79 g α -Hydroxyacetophenon-äthylenacetal erhalten wurden.

Ausbeute: 67 %

NMR ($CDCl_3$): δ 2,10 (1H, breit s), 3,70 (2H, breit s),
3,7 - 4,0 (2H, m), 4,0 - 4,2 (2H, m), 7,2 - 7,6
(5H, m).

Beispiel 15

5 ml Pyridin wurden zu 0,900 g α -Hydroxyacetophenon-äthylenacetal zugegeben, und die Mischung wurde unter Eiskühlung gerührt. Zu der Mischung wurden 1,08 g p-Toluol-sulfonylchlorid gegeben, und die Mischung wurde während 2 h unter Eiskühlung und dann während 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut mit Eis gekühlt. 10 ml Wasser wurden zugegeben, und die Mischung wurde während 1 h gerührt und mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden mit 10 ml Wasser zweimal gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert, wobei 1,584 g eines kristallinen Rückstandes erhalten wurden. Der Rückstand wurde mit einer geringen Menge Hexan gewaschen, wobei 1,330 g α -(p-Toluolsulfonyloxy)-acetophenon-äthylenacetal in Form von farblosen Kristallen erhalten wurden.

Ausbeute: 80 %

NMR (CDCl_3): δ 2,40 (3H, s), 3,7 - 3,9 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,11 (2H, s), 7,1 - 7,5 (5H, m), 7,55 (2H, d, J = 8Hz).

Beispiel 16

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 15 wurde α -(p-Brombenzolsulfonyloxy)-acetophenonäthylenacetal in Form von farblosen Kristallen aus α -Hydroxyacetophenon-äthylenacetal hergestellt.

Ausbeute: 86 %

NMR (CDCl_3): δ 3,7 - 3,9 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,16 (2H, s), 7,2 - 7,5 (5H, m), 7,63 (4H, s).

Beispiel 17

0,46 g metallisches Natrium wurde in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 10 min 10 ml einer wasserfreien Methanollösung von 2,19 g 1-(2-Thienyl)-2-brom-1-propanon tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde während weiterer 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wie in Beispiel 3 wurden 1,900 g 1-(2-Thienyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal in Form eines farblosen Öles erhalten.

Ausbeute: 94 %

IR (rein): 3450, 1110, 1055, 980, 855, 710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,05 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,54 (1H, breit s), 3,26 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,16 (1H, breit q, $J = 7\text{Hz}$), 6,9 - 7,2 (2H, m), 7,2 - 7,4 (1H, m).

Beispiel 18

0,606 g 1-(2-Thienyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal wurde in 5 ml Pyridin gelöst, und die Lösung wurde unter Eiskühlung gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 1 min 0,30 ml Methansulfonylchlorid zugegeben, und die Mischung wurde während 5 min unter Eiskühlung und dann während 5 h bei Raumtemperatur gerührt. 30 ml Wasser wurden zugegeben, und die Mischung wurde während 30 min bei Raumtemperatur gerührt und mit 30 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden mit 10 ml Wasser zweimal gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat und wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Florisil, Methylenchlorid) gereinigt, wobei 0,788 g 1-(2-Thienyl)-2-

(methansulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal in Form eines farblosen Öles erhalten wurde.

Ausbeute: 94 %

IR (rein): 1360, 1180, 1120, 1055, 990, 975, 930, 905, 855, 810, 715, 540, 525 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,27 (3H, d, J = 7Hz), 3,09 (3H, s), 3,27 (6H, s), 5,02 (1H, q, J = 7Hz), 6,9 - 7,1 (2H, m), 7,2 - 7,4 (1H, m).

Für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$:

berechnet: C = 42,84; H = 5,75; S = 22,87 %

gefunden: C = 42,64; H = 5,64; S = 22,90 %.

Beispiel 19

2,01 g Benzolsulfonylchlorid wurden in 10 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 15 min 10 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 1,93 g α -Hydroxy-p-isobutylpropiophenon-dimethylacetal tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde während 72 h gerührt. Nach ähnlicher Aufarbeitung, wie in Beispiel 1 angegeben, wurden 2,62 g α -(Benzolsulfonyloxy)-p-isobutylpropiophenon-dimethylacetal in Form von farblosen Kristallen erhalten.

Ausbeute: 88 %

IR (KBr): 2950, 1362, 1195, 1097, 1043, 990, 921, 813, 594 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,86 (6H, d, J = 7Hz), 1,08 (3H, d, J = 7Hz), 1,6 - 2,1 (1H, m), 2,41 (2H, d, J = 7Hz), 3,02 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,94 (1H, q, J = 7Hz), 7,04 (2H, d, J = 9Hz), 7,19 (2H, d, J = 9Hz), 7,36 - 7,70 (3H, m), 7,84 - 8,02 (2H, m).

Beispiel 20

1,91 g p-Toluolsulfonylchlorid wurden in 10 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurden im Verlauf von 10 min 10 ml einer wasserfreien Pyridinlösung von 1,13 g α -Hydroxypropiophenon-diäthylacetal tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde während 72 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Florisil, Methylenchlorid) wurden 1,16 g α -(p-Toluolsulfonyloxy)-propiophenondiäthylacetal in Form von farblosem Öl erhalten.

Ausbeute: 85 %

IR (rein): 2980, 1360, 1192, 1178, 1087, 1055, 1042, 920 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,8 - 1,3 (9H, m), 2,38 (3H, s), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,89 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,1 - 7,5 (7H, m), 7,80 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$:

berechnet: C = 63,46; H = 6,93; S = 8,47 %

gefunden: C = 63,54; H = 6,90; S = 8,35 %.

Beispiel 21

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als blaßgelbes Öl aus 1-(4-Methoxyphenyl)-2-brom-1-propanon hergestellt. Ohne Reinigung wurde das Rohprodukt bei der Umsetzung von Beispiel 22 verwendet.

Beispiel 22

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 7 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-1-

propanon-dimethylacetal als hellgelbes Öl aus dem 1-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal, wie in Beispiel 21 erhalten, hergestellt. Ausbeute 80,1 % (von 1-(4-Methoxyphenyl)-2-brom-1-propanon).

IR (rein): 2935, 1615, 1517, 1358, 1257, 1176, 1100, 1065, 145, 915 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 1,18 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,97 (1H, q, $J = 6\text{Hz}$), 6,87 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 23

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 20 wurde 1-(2-Thienyl)-2-p-toluolsulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl in einer Ausbeute von 64 % aus 1-(2-Thienyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt.

IR (rein): 1360, 1190, 1180, 1060, 985, 925, 905, 820, 790, 710, 665, 565 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,19 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,98 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 6,94 (2H, d, $J = 3\text{Hz}$), 7,2 - 7,4 (3H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

Beispiel 24

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 20 wurde 1-(2-Thienyl)-2-benzolsulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl in einer Ausbeute von 83 % aus 1-(2-Thienyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal und Benzolsulfonylchlorid hergestellt.

IR (rein): 1360, 1190, 1060, 980, 925, 900, 590, 555 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,20 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,08 (3H, s), 3,14 (3H, s), 5,01 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 6,8 - 7,1 (2H, m), 7,2 - 7,4 (1H, m), 7,4 - 7,7 (3H, m), 7,9 - 8,1 (2H, m).

Beispiel 25

Gemäß einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Acetylaminophenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als glasartige Substanz aus 1-(4-Acetylaminophenyl)-2-chlor-1-propanon hergestellt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung bei der Umsetzung in Beispiel 26 verwendet.

NMR (CDCl_3): δ 0,95 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,14 (3H, s), 2,94 (1H, breit s), 3,21 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8,93 (1H, breit s).

Beispiel 26

Die Gesamtmenge des in Beispiel 25 erhaltenen 1-(4-Acetylaminophenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetals wurde in 5 ml Pyridin gelöst, und 0,60 ml (0,89 g) Methansulfonylchlorid wurden zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Eis gekühlt, und 30 ml Wasser wurden zugegeben. Die Temperatur wurde wieder auf Raumtemperatur gebracht, und die Mischung wurde 10 min lang gerührt und mit 20 ml Äthylacetat viermal extrahiert. Die Extrakte wurden unter aufeinanderfolgendem Zusatz von wasserfreiem Natriumsulfat und wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchro-

matographie (Florisil, Methylenchlorid und Diäthyläther) gereinigt, wobei 1,537 g 1-(4-Acetylamino-phenyl)-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal als farblose glasartige Substanz erhalten wurden. Ausbeute 93 % (von 1-(4-Acetylamino-phenyl)-2-chlor-2-propanon).

IR (KBr): 1675, 1610, 1540, 1350, 1175, 915, 525 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,14 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,52 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,94 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,36 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,54 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8,52 (1H, breit s).

Beispiel 27

In gleicher Weise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als blaßgelbes Öl aus 1-(4-Fluorphenyl)-2-brom-1-propanon hergestellt. Ohne Reinigung wurde dieses Produkt bei den Umsetzungen der Beispiele 28 und 29 verwendet.

IR (rein): 2975, 2937, 1610, 1512, 1230, 1159, 1105, 1053, 982, 839 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,93 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 2,53 (1H, breit s), 3,23 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,08 (1H, breit q, $J = 6\text{Hz}$), 6,83 - 7,18 (2H, m), 7,32 - 7,60 (2H, m).

Beispiel 28

Gemäß der gleichen Arbeitsweise wie in Beispiel 7 angegeben, wurde 1-(4-Fluorphenyl)-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus dem in Beispiel 27 erhaltenen 1-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt. Ausbeute 82,3 % (von 1-(4-Fluorphenyl)-2-brom-1-propanon).

IR (rein): 2940, 1610, 1512, 1359, 1228, 1180, 1160, 1098, 1067, 1045, 972, 918 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,15 (3H, d, J = 6Hz), 3,06 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,96 (1H, q, J = 6Hz), 6,88 - 7,16 (2H, m), 7,32 - 7,58 (2H, m).

Beispiel 29

In gleicher Weise wie in Beispiel 20 wurde 1-(4-Fluorphenyl)-2-(p-toluolsulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 96 bis 99 °C aus dem in Beispiel 27 erhaltenen 1-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt.

Ausbeute 76,2 % (von 1-(4-Fluorphenyl)-2-brom-1-propanon)

F: 101 °C (aus Methanol)

IR (KBr): 2948, 1605, 1510, 1360, 1346, 1192, 1181, 1090, 1053, 932, 918, 820, 786, 670, 561 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 1,05 (3H, d, J = 6Hz), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,93 (1H, q, J = 6Hz), 6,82 - 7,08 (2H, m), 7,16 - 7,46 (4H, m), 7,73 (2H, d, J = 8Hz).

Für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_3\text{S}$:

berechnet: C = 58,68; H = 5,75 %

gefunden: C = 58,98; H = 5,96 %.

Beispiel 30

Nach einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 3 angegeben, wurde 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-brom-1-propanon hergestellt. Ausbeute: 100 %. Das Produkt kristallisierte nach seiner Reinigung mittels Säulenchromato-

graphie (Florisil, Methylenchlorid) und nach Stehenlassen bei Raumtemperatur.

Farblose Kristalle

F: 56 bis 59 °C

IR (KBr): 3500, 1637, 1610, 1488, 1276, 1215, 1175, 1118, 1106, 1040, 859 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,97 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,48 (1H, breit s), 3,20 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,14 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,00 - 7,24 (2H, m), 7,40 - 7,98 (4H, m).

Für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$:

berechnet: C = 69,54; H = 7,30 %

gefunden: C = 69,25; H = 7,28 %.

Beispiel 31

Nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 7 wurde 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt.

Ausbeute: 84 %

IR (rein): 1640, 1615, 1492, 1360, 1280, 1182, 901, 820 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,19 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,05 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,04 - 7,24 (2H, m), 7,42 - 7,94 (4H, m).

Für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$:

berechnet: C = 57,61; H = 6,26; S = 9,05 %

gefunden: C = 57,21; H = 6,02; S = 8,85 %.

Beispiel 32

350 mg Natriummetall wurden in 40 ml wasserfreiem Methanol gelöst, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. 2,93 g 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-brom-1-propanon wurden der Lösung zugegeben, worauf 24 h gerührt wurde. 50 ml Wasser wurden der Mischung zugesetzt, die dann mit 15 ml Methylenchlorid viermal extrahiert wurde. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat und wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert, wobei 2,845 g eines Rohproduktes von 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal erhalten wurden. 1,11 g des Rohproduktes wurden in 3 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, worauf bei Raumtemperatur gerührt wurde. 993 mg d-10-Camphorsulfonylchlorid wurden der Lösung zugegeben, und die Mischung wurde während 40 min gerührt. 20 ml Wasser wurden der Mischung zugesetzt, die dann mit 10 ml Methylenchlorid dreimal extrahiert wurde. Der Extrakt wurde durch aufeinanderfolgendes Zugabe von wasserfreiem Magnesiumsulfat und wasserfreiem Kaliumcarbonat zu dem Extrakt getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Das Restöl wurde mittels Säulenchromatographie (Florisil, Methylenchlorid) gereinigt, wobei 1,467 g 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(d-10-camphorsulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal als farblose glasartige Substanz erhalten wurden. Ausbeute 76,8 % (von 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-brom-1-propanon). Mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und des NMR-Spektrums wurde festgestellt, daß das Produkt eine 1 : 1-Mischung von zwei Diastereomeren bestand.

1,067 g des so erhaltenen Produktes wurden in 4 ml Methanol gelöst, und die Lösung wurde zwei Tage lang bei 2 bis 4 °C

stehengelassen, wobei 355 mg farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 90 bis 95 °C erhalten wurden. Die Kristalle wurden weiter aus Methanol umkristallisiert, wobei 220 mg von einem der Diastereomeren als reines Produkt erhalten wurden.

F: 102 bis 105 °C

$[\alpha]_D^{25} +32,5^\circ$ (c = 1, Chloroform)

IR(KBr): 2950, 1753, 1634, 1611, 1487, 1354, 1273, 1219, 1180, 1166, 1068, 1042, 990, 919, 899, 862, 840 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 0,87 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 6Hz), 1,3 - 2,7 (7H, m), 3,04 (1H, d, J = 15Hz), 3,24 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 15Hz), 5,15 (1H, q, J = 6Hz), 7,04 - 7,26 (2H, m), 7,46 - 7,98 (4H, m).

Für C₂₆H₃₃O₇S:

berechnet: C = 63,78; H = 6,79; S = 6,55 %

gefunden: C = 63,66; H = 7,06; S = 6,57 %.

Das andere Diastereomere wurde aus der Mischung als farbloses Öl mittels der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Säule: Microporasil, hergestellt von Waters Co.; Säulengröße: 7,8 mm x 30 cm; Entwicklungslösungsmittel: Hexan + Äthylacetat (9 : 1)) abgetrennt.

$[\alpha]_D^{25} +4,2^\circ$ (c = 0,143, Chloroform).

IR (KBr): 2950, 1750, 1631, 1608, 1485, 1352, 1271, 1216, 1172, 1062, 1040, 985, 914, 895, 855, 810 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): δ 0,91 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 6Hz), 1,3 - 2,7 (7H, m), 3,29 (1H, d, J = 15Hz), 3,30 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 15Hz), 3,96 (3H, s), 5,20 (1H, q, J = 6Hz), 7,10 - 7,30 (2H, m), 7,50 - 8,02 (4H, m).

Beispiel 33

Nach einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 angegeben, wurde 1-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 1-(4-Chlorphenyl)-2-brom-propanon hergestellt. Ohne weitere Reinigung wurde dieses Produkt bei der Umsetzung von Beispiel 34 verwendet.

IR (rein): 3450, 2975, 2930, 1600, 1492, 1398, 1108, 1095,
1052, 1016, 980, 829, 743 cm^{-1}

Beispiel 34

In gleicher Weise wie in Beispiel 20 wurde 1-(4-Chlorphenyl)-2-(p-toluolsulfonyloxy)-1-propanon-dimethylacetal als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 76 bis 77 °C aus dem in Beispiel 33 erhaltenen 1-(4-(Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt. Ausbeute 86 % (von 1-(4-Chlorphenyl)-2-brom-1-propanon).

F: 78 bis 79 °C (aus Methanol)

IR (KBr): 2945, 1601, 1493, 1364, 1347, 1195, 1188, 1094,
1057, 1110, 936, 919, 822, 789, 669, 565 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,05 (3H, d, J = 6Hz), 2,40 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,93 (1H, q, J = 6Hz), 7,25 (4H, s), 7,27 (2H, d, J = 8Hz), 7,76 (2H, d, J = 8Hz).

Für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{SO}_3\text{Cl}$:

berechnet: C = 56,17; H = 5,50; Cl = 9,21; S = 8,33 %

gefunden: C = 56,22; H = 5,48; Cl = 9,13; S = 8,32 %.

Beispiel 35

In gleicher Weise wie in Beispiel 17 wurde 1- $\sqrt{4}$ -(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal aus 1- $\sqrt{4}$ -(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl-2-chlor-1-propanon in einer Ausbeute von 83 % als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130 bis 135 °C erhalten.

IR (KBr): 3530, 1680, 1515, 1385, 1310, 1120, 1045, 740 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 0,96 (3H, d, J = 7Hz), 2,36 (1H, breit s), 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, breit q, J = 7Hz), 4,80 (2H, s), 7,4 - 7,6 (5H, m), 7,8 - 8,0 (3H, m).

Für C₁₉H₂₁NO₄:

berechnet: C = 69,70; H = 6,47; N = 4,28 %

gefunden: C = 69,63; H = 6,49; N = 4,21 %.

Beispiel 36

In gleicher Weise wie in Beispiel 26 wurde 1- $\sqrt{4}$ -(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal in einer Ausbeute von 95 % als farblose Kristalle aus 1- $\sqrt{4}$ -(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal und Methansulfonylchlorid hergestellt.

IR (KBr): 1695, 1520, 1390, 1350, 1340, 1175, 975, 910, 740 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 1,20 (3H, d, J = 7Hz), 3,11 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,81 (2H, s), 5,00 (1H, q, J = 7Hz), 7,4 - 7,6 (5H, m), 7,8 - 8,0 (3H, m).

9.9.83

Beispiel 37

Gemäß der gleichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Biphenylyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 78,5 bis 80 °C in einer Ausbeute von 95 % aus 1-(4-Biphenylyl)-2-brom-1-propanon hergestellt.

F: 78,5 bis 80 °C (aus Äther/n-Hexan)

NMR (CDCl₃): δ 1,00 (3H, d, J = 7Hz), 2,44 (1H, d, J = 3,1Hz), 3,23 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,12 (1H, q, d, J = 7Hz, 3,1Hz), 7,2 - 7,7 und 7,55 (m und s, 9H)

IR (KBr): 1118, 1102, 1045, 1007, 979, 838, 770, 735, 695 cm⁻¹

Für C₁₇H₂₀O₃:

berechnet: C = 74,97; H = 7,40 %

gefunden: C = 74,88; H = 7,27 %.

Beispiel 38

In gleicher Weise wie in Beispiel 7 wurde 1-(4-Biphenylyl)-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 1-(4-Biphenylyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt. Ohne Reinigung wurde dieses Produkt bei der Umsetzung von Beispiel 90 verwendet.

IR (rein): 1490, 1357, 1335, 1177, 1123, 1100, 1065, 1045, 971, 916, 847, 811, 773, 753, 740, 702, 538, 527 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 1,21 (3H, d, J = 7Hz), 3,03 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,31 (3H, s), 5,01 (1H, q, J = 7Hz), 7,1 - 7,7 (m) - 7,56 (s) gesamt 9H.

Beispiel 39

Unter Anwendung einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1,1-Dimethoxy-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin aus 2-Brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin hergestellt. Ohne Reinigung wurde dieses Produkt bei der Umsetzung in Beispiel 93 verwendet.

IR (rein): 1138, 1080, 1058, 767 cm^{-1} .

Beispiel 40

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 7 wurde 1,1-Dimethoxy-2-methansulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 114,5 °C aus dem in Beispiel 39 erhaltenen 1,1-Dimethoxy-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin hergestellt. Ausbeute 46,5 % (von 2-Brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin).

F: 113 bis 114,5 °C (aus Methylenchlorid/Diäthyläther/n-Hexan)

IR (KBr): 1361, 1340, 1206, 1175, 1141, 1033, 1060, 1050, 981, 959, 949, 917, 847, 781, 768, 625, 546, 530, 510 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 2,37 (2H, m), 2,9 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,43 (3H, s), 5,27 (1H, t, $J = 3\text{Hz}$), 7,17 (3H, m), 7,63 (1H, m).

Für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$:

berechnet: C = 54,53; H = 6,34; S = 11,20 %

gefunden: C = 54,73; H = 6,36; S = 11,10 %.

Beispiel 41

Gemäß einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 2-Brom-1-(4-difluormethoxyphenyl)-propanon hergestellt.

IR (rein): 3600 - 3200, 1515, 1385, 1230, 1130, 1050,
840 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,95 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 2,37 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$),
3,23 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, dq, $J = 3$
und 7Hz), 6,52 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$), 7,10 (2H, d,
 $J = 9\text{Hz}$), 7,49 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 42

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 7 wurde 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-1-propanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus dem in Beispiel 41 erhaltenen 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propanon-dimethylacetal hergestellt. Ausbeute 55 % (von 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-1-propanon).

IR (rein): 1515, 1360, 1235, 1180, 1130, 1100, 1070, 1045,
975, 920, 540, 530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,18 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 3,15
(3H, s), 3,18 (3H, s), 4,98 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$),
6,53 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$), 7,10 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$),
7,45 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 43

Gemäß einer ähnlichen Arbeitsweise wie in Beispiel 17 wurde 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-di-

methylacetal als farbloses Öl aus 2-Brom-1-(4-difluormethoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon hergestellt.

IR (rein): 3600 - 3300, 1515, 1390, 1230, 1130, 1050 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,69 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 0,88 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1,2 - 1,7 (1H, m), 2,50 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 3,22 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,70 (1H, dq, $J = 3$ und 6Hz), 6,50 (1H, t, $J = 74\text{Hz}$), 7,07 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,52 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 44

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 13 wurde 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal hergestellt. Ausbeute 76 % (von 1-(4-Difluormethoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon).

Beim Stehen bei niedrigen Temperaturen kristallisierte dieses Produkt.

F: 60 bis 61 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1515, 1350, 1230, 1180, 1145, 1080, 1055, 1035, 975 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,67 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 0,91 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1,4 - 1,9 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,75 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 6,50 (1H, t, $J = 74\text{Hz}$), 7,08 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,50 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 45Y

230 mg Natriummetall wurden in 3 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Zu der Lösung wurden 2 ml einer wasserfreien Methanollösung von 1,43 g 2-Brom-1-(4-äthoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1,5 h und dann bei 50 °C während 45 min gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab 1,344 g eines Rohproduktes von 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal als farblose ölige Substanz. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung der Umsetzung in Beispiel 46 unterworfen.

IR (rein): 3600 - 3300, 1610, 1515, 1485, 1400, 1250, 1175, 1115, 1050, 990, 925, 840, 810 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 0,68 (3H, t, J = 6Hz), 0,87 (3H, d, J = 6Hz), 2,39 (3H, t, J = 7Hz), 1,2 - 1,7 (1H, m), 2,50 (1H, d, J = 3Hz), 3,22 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,68 (1H, dd, J = 3 und 5Hz), 4,01 (2H, q, J = 7Hz), 6,82 (2H, d, J = 9Hz), 7,37 (2H, d, J = 9Hz).

Beispiel 46

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 13 wurde 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal in Form von farblosen Kristallen aus dem in Beispiel 45 erhaltenen 1-(4-Äthoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal hergestellt. Ausbeute 62 % (von 2-Brom-1-(4-äthoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon).

F: 83 bis 87 °C

IR (KBr): 1610, 1335, 1260, 1245, 1175, 955, 850, 840 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 0,71 (3H, d, J = 6Hz), 0,94 (3H, d, J = 6Hz), 1,40 (3H, t, J = 7Hz), 1,5 - 1,9 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,02 (2H, q, J = 7Hz), 4,57 (1H, d, J = 3Hz), 6,85 (2H, d, J = 9Hz), 7,37 (2H, d, J = 9Hz).

Beispiel 47

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 45 wurden 2,58 g des Rohproduktes von 1-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal als farbloses Öl aus 2,71 g 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon hergestellt und der Umsetzung in Beispiel 48 ohne Reinigung unterworfen.

IR (rein): 3600 - 3300, 1615, 1515, 1255, 1175, 1115, 1045, 840 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 0,70 (3H, d, J = 6Hz), 0,87 (3H, d, J = 6Hz), 1,2 - 1,7 (1H, m), 2,53 (1H, breit s), 3,33 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 5Hz), 3,78 (3H, s), 6,83 (2H, d, J = 9Hz), 7,40 (2H, d, J = 9Hz).

Beispiel 48

2,58 g des in Beispiel 47 erhaltenen 1-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetals wurden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, und die Lösung wurde unter Eiskühlung gerührt. Zu der Lösung wurden 2,00 g Methansulfonsäureanhydrid zugegeben, und die Mischung wurde während 4 h unter Eiskühlung und während 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Mischung wurden 20 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde während 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 20 ml Diäthyläther dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden

mit 5 ml Wasser zweimal gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Florisil, Methylenchlorid) gereinigt, wobei 3,10 g 1-(4-Methoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-butanon-dimethylacetal als farbloses Öl erhalten wurden (beim Stehen bei Raumtemperatur kristallisierte diese Verbindung aus). Ausbeute 93 % (von 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon).

F: 71,5 bis 73 °C

IR(KBr): 1620, 1525, 1355, 1260, 1180, 1105, 1055, 980, 970, 960, 945, 865, 850 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): δ 0,69 (3H, d, J = 6Hz), 0,89 (3H, d, J = 6Hz), 1,5 - 1,9 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,72 (1H, d, J = 4Hz), 6,82 (2H, d, J = 9Hz), 7,36 (2H, d, J = 9Hz).

Beispiel 49

Zu einer Suspension von 0,65 g Natriumhydrid (55 % in Mineralöl) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 2,7 ml Äthylenglykol unter Eiskühlung zugegeben. Nach Rühren während 40 min bei Raumtemperatur wurden 2,71 g 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon der Reaktionsmischung zugesetzt, und die Mischung wurde während 12 h bei 60 °C gerührt. Nach Zusatz von 50 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml Methylenchlorid dreimal extrahiert. Die Extrakte wurden mit 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der ölige

9.9.83

Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (Florisil, Methylenchlorid) unterworfen, wobei 719 mg 2-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon-äthylenacetal als farbloses Öl erhalten wurden.

Ausbeute 29 %.

IR (rein): 3600 - 3400, 1620, 1520, 1255, 1175, 1040,
845 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,88 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 0,90 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$),
1,2 - 1,7 (1H, m), 2,55 (1H, breit d, $J = 5\text{Hz}$),
3,5 - 4,2 (5H, m), 3,77 (3H, s), 6,83 (2H, d,
 $J = 9\text{Hz}$), 7,36 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Beispiel 50

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 13 wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-2-methansulfonyloxy-3-methyl-1-butanon-äthylenacetal in Form von farblosen Kristallen aus 2-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-butanon-äthylenacetal hergestellt.

Ausbeute: 78 %

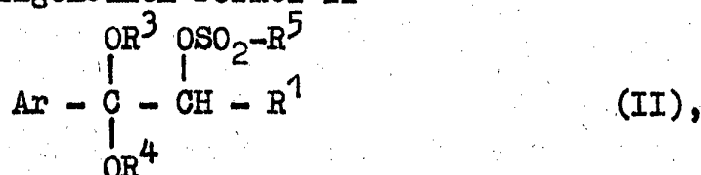
F: 82 bis 83 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1610, 1510, 1335, 1250, 1170, 1050, 970, 940,
930, 815 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 0,91 (6H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1,5 - 1,9 (1H, m),
2,99 (3H, s), 3,6 - 4,2 (4H, m), 3,75 (3H, s),
4,67 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 6,83 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$),
7,34 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von α -Sulfonyloxyketonacetalen der allgemeinen Formel II



worin Ar eine aromatische Gruppe und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gesättigte aliphatische Gruppe darstellen, oder Ar und R^1 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen kondensierten Ring bilden können, R^3 und R^4 unabhängig voneinander eine Alkylgruppe oder zusammengekommen eine Alkylengruppe darstellen, und R^5 eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkylgruppe oder eine aromatische Gruppe bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß

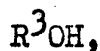
(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom, Ar und R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Alkalialkoxyd der Formel

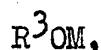


worin M ein Alkalimetall bedeutet und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart eines Alkohols der Formel



9.9.83

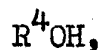
worin R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt wird, oder eine Verbindung der Formel (V) mit einem Alkalialkoxyd der Formel



worin R^3 und M die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, unter Bildung einer Epoxyverbindung der Formel



worin Ar, R^1 und R^3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt wird, und dann die Epoxyverbindung mit einem Alkohol der Formel

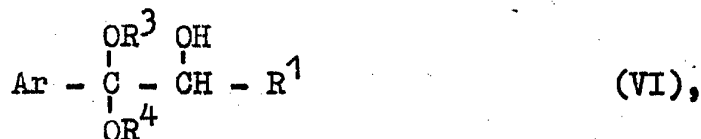


worin R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart eines Alkalialkoxyds der Formel

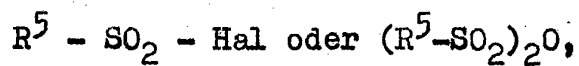


worin R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und M ein Alkalimetall bedeutet, umgesetzt wird, oder eine Verbindung der Formel (V) mit einem Alkylenglykol umgesetzt wird, und

(b) die sich ergebende Verbindung der Formel



worin Ar, R¹, R³ und R⁴ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



worin R⁵ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und Hal ein Halogenatom darstellt, umgesetzt wird.