



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328015**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 43/196 (2006.01)

A61K 31/055 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/09 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

A61K 31/235 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

m flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021968	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.26 PCT/SE00/02090
(22)	Inng.dag	2002.04.25	(85)	Videreføringsdag	2002.04.25
(24)	Løpedag	2000.10.26	(30)	Prioritet	1999.10.29, SE, 9903930
(41)	Alm.tilgj	2002.06.05			
(45)	Meddelt	2009.11.09			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	Keith Fagnou, 30 Charles Street West, Apartment 823, Toronto, ON M4Y 1R5, CA Mark Lautens, c/o Dep of Chemistry, University of Toronto, 80 Saint George Street, Toronto, ON M5S 3HC, CA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Nye hydronaftalenforbindelsen fremstilt ved rhodiumkatalysert ringåpningsreaksjon i nærvær av fosfinligand, samt preparater som innbefatter slike forbindelser			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Fremgangsmåte for fremstilling av en enantiomerisk anrikt forbindelse inneholdende en hydronaftalen-ringstruktur. Fremgangsmåten involverer omsetning av oksabenzonorbordadiener med nukleofiler ved anvendelse av rhodium som en katalysator og i nærvær av en fosfinligand.

De syntetiserte forbindelsene kan benyttes i farmasøytiske preparater for behandling av en rekke forskjellige sykdommer og tilstander.

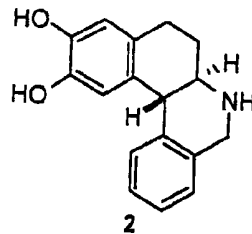
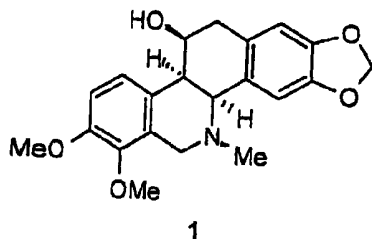
Foreliggende oppfinnelse er rettet mot fremgangsmåter for kjemisk syntetisering av forbindelser som inneholder en hydronaftalenringstruktur. Den innbefatter forbindelser fremstilt ved fremgangsmåtene og farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsene.

5

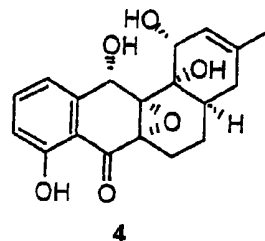
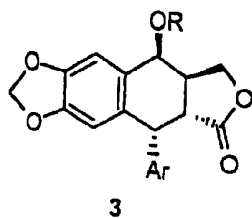
Oppfinnelsens bakgrunn

Hydronaftalenstrukturen kan finnes i mange naturlige produkter og farmasøytiske midler. Disse inkluderer homochelidininon (struktur 1 nedenfor; Slavik, J., et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 30:3697 (1965); Spath, E., et al., Ber., 64:1123 (1931); Bersch, H.W., Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 2914:91 (1958)) en alkaloid isolert fra Chelidoniumplanter, dihydresidin (struktur 2 nedenfor; Snyder, S.E., J. Med. Chem., 38:2395 (1995)) som viser antiparkinson karakter, etoposid (struktur 3 nedenfor; Kamal, A., et al., Tetrahedron Lett. 37:3359 (1996)) som benyttes i behandlingen av forskjellige krefttyper, og SF-2315B (struktur 4 nedenfor; Kim, K., et al., J. Org. Chem. 60:6866 (1995)) som er en viral revers stranskriptaseinhibitor. I tillegg inneholder CNS-midler, immunregulatoriske midler og antibiotika variasjoner av denne skjelettstrukturen (Perrone, R., et al., Med. Chem. 38:942 (1995)).

20



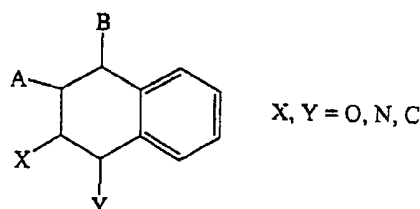
25



30

Gitt det store antall av farmasøytisk nyttige forbindelser som inneholder dette kjerneskjelettet ville ny metodikk som gir funksjonaliserte hydronaftalen-skjelettstrukturer (struktur 1) åpenbart være verdifull.

35



5

Struktur 1

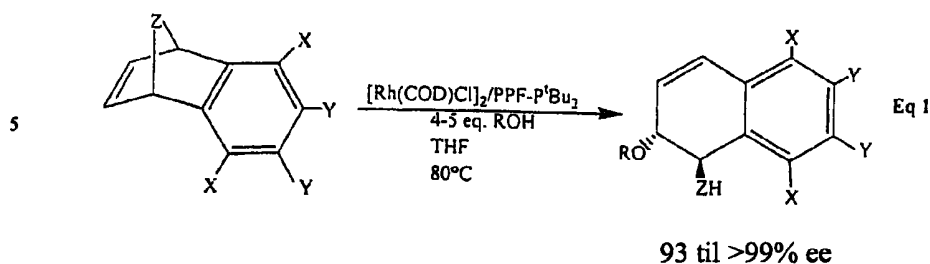
Tidligere arbeid med oksabicycliske ringåpningsreaksjoner ledet til en katalytisk enantioselektiv vei til dihydronaftol (Lautens, M., et al., *Tetrahedron* 54:1107 (1998)) som var et nøkkeltrinn i totalsyntesen av sertralin (Lautens, M. et al., *J. Org. Chem.* 63:5276 (1997)). Lite er imidlertid kjent om ringåpningen av oksabenzonorbomadien eller liknende forbindelser ved inkorporeringen av nukleofiler under ringåpningstrinnet. Duan og Chen utviklet en metode for introdusering av arylgrupper ved anvendelse av katalytiske mengder av palladium (Duan, J.-P., et al., *Tetrahedron Lett.*, 34:4019 (1993); Duan, J.-P., et al., *Organometallics* 14:1608 (1995)). Moinet et al. utviklet senere en enantioselektiv versjon av denne reaksjonen, men utbyttene var lave (*Tetraheron Lett.*, 36:2051 (1995)).

Katalytiske organometalliske prosesser som danner karbon-heteroatom-bindinger er langt færre i antall enn de som danner karbon-karbon-bindinger. Wacker-prosessen (Henry, P. M., *Palladium Catalysed Oxidation of Hydrocarbons*, vol. 2, Reidel, Boston, (1980)), oksidative karbonyleringer av aminer og alkoholer (*Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Comopounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes* (eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann), VCH, New York, (1984)) og dannelsen av arylaminer og aryletere (Hartwig, J.F., *Agnew. Chem. Int. Ed.* 37:2046 (1998); Widenhoefer, R.A., et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119:6787 (1997)) er noen som hittil har blitt beskrevet.

30 Sammendrag av oppfinnelsen

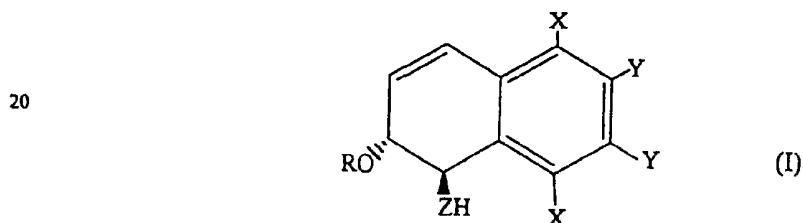
Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av en rhodiumkatalysert ringåpningsreaksjon av oksabenzonorbomadiener eller azabicycliske forbindelser for dannelse av en ny karbon-oksygen-binding via en intramolekylær reaksjon med forskjellige alkoholer. Denne reaksjonen foregår i gode utbytter med fullstendig regio- og diastereoselektivitet og utmerket enantioselektivitet (for eksempel eq. 1).

35



- 10 Sett i reaksjonene ovenfor Z er O eller NR_a. Reaksjonen vil fungere når oksabeno-
norborniadiener eller azabicycliske forbindelser omsettes med nitrogennukleofiler,
karboksylatnukleofiler, karbonnukleofiler eller fenolnukleofiler. Oppfinnelsen omfatter
ikke bare de kjemiske reaksjonene, men også forbindelsene fremstilt ved reaksjonene og
15 farmasøytiske preparater med slike forbindelser til behandling av en rekke forskjellige
sykdommer og tilstander.

Ifølge et første aspekt er oppfinnelsen rettet mot en forbindelse ifølge formel I:



hvor R er valgt fra gruppen bestående av :

- 25
- (a) en C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;
 - (b) en rettkjedet eller forgrenet C₂-C₆ alkenyl;
 - (c) -(CH₂)_nR₁, hvor R₁ er en C₃-C₆ aryl, eventuelt substituert ved én eller flere
30 posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; I; Br; en C₁-C₃ alkyl; og en
C₁-C₃ alkoksy hvor n=0-3;
 - (d) -C(O)R₂, hvor R₂ er valgt fra gruppen bestående av: H; -(CH₂)_nR₁, hvor R₁
er som beskrevet ovenfor og n=0-3; og -(CH₂)_nC(O)R₃, hvor R₃ er en C₁-C₆
rettkjedet eller forgrenet alkyl og n=0-3;
 - (e) -C(O)(CH₂)_p-C(O)-O-R₄, hvor R₄ er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl
35 og hvor p=0-3;
 - (f) -R_d(CF₃)_j, hvor R_d er en C₁-C₃ rettkjedet eller forgrenet alkyl og j=1-3;
 - (g) -(CH₂)_j-TMS, hvor TMS er trimetylsilyl, og j=1-3;

X og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; NH₂; F; Cl; Br; en C₁-C₃ alkyl; og en C₁-C₃ alkoksy;

eller hvor kombinasjonen XY eller YY sammen danner en C₃-C₆ karbocyclisk ring eller en C₃-C₆ heterocyclisk ring inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra

5 gruppen bestående av : O; N; og S; og

hvor Z er valgt fra O eller NR_a, hvor R_a er valgt fra:

(h) fenyl;

(i) (O)C-O-R_b, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl;

(j) -SO₂-R_c, hvor R_c er valgt fra gruppen bestående av

10 i) C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;

ii) -(CH₂)_qR_e, hvor q=0-3 og R_e er en C₃-C₆ aryl, eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; CN; I; Br; en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy og -C(O)R_f hvor R_f er en C₁-C₃ alkyl; -(CH₂)_rCF₃, hvor r=0-3;

15 iii) -R_g(CF₃)_s, hvor R_g er en C₁-C₃ rettkjedet eller forgrenet alkyl og s=1-3;

iv) -(CH₂)_s-TMS, hvor TMS = trimetylsilyl og s=1-3;

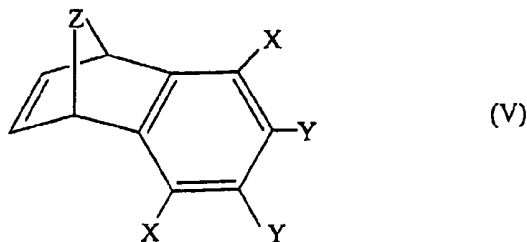
(k) -SO₂-(CH₂)_q-Si(CH₃)₃ hvor q er 1-3.

20 Det er foretrukket at R i formel I er -(CH₂)_nR₁ og R₁ er en C₃-C₆ aryl eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; I; Br; og en C₁-C₃ alkoksy og hvor n=0-3. Når Z er NR_a så er R_a fortrinnsvis fenyl; (O)C-O-C-(CH₃)₃; -SO₂(CH₂)₂-Si(CH₃)₃; eller -SO₂-R_c, hvor R_c er -(CH₂)_qR_e, hvor q=0-3 og R_e er en C₃-C₆ aryl, eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; CN; I; Br; en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy; og

25 -C(O)R_f, hvor R_f er en C₁-C₃ alkyl; -(CH₂)_rCF₀₀₃, hvor r=0-3.

Forbindelsene av formel I som er beskrevet ovenfor kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel ROH med en forbindelse av formel V:

30

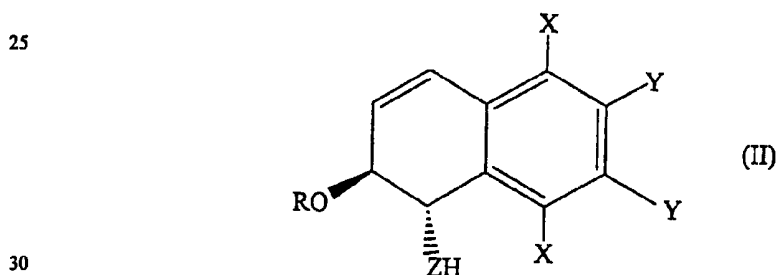


35

hvor R, X, Y og Z er som definert ovenfor. Reaksjonen katalyseres av [Rh(COD)CL]₂ i nærvær av en kiral fosfinligand, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av DPPF; (R)-

(S)-BPPFA; og (R)-(S)-PPF-P^tBu₂. I foretrukne reaksjoner: (a) den fremstilte forbindelse er (1R*, 2R*)-edikksyre 1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl ester og ROH er edikksyre; (b) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-propionsyre 1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl ester og ROH er propionsyre; (c) den fremstilte forbindelse er (1R, 2R)-benzosyre 1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl-ester og ROH er benzosyre; (d) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-maursyre 1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl-ester og ROH er maursyre; (e) den fremstilte forbindelse er (1R*, 2R*)-2-metylakrylsyre 1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl-ester og ROH er metakrylsyre; (f) den fremstilte forbindelse er (1R*, 2R*)-malonsyre etylester (1-hydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl) ester og ROH er etylmalonsyre; og (g) den fremstilte forbindelse er (1R, 2R)-2-(4-bromfenoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol og ROH er p-bromfenol; (h) den fremstilte forbindelse er *N*-[(1R, 2S)-2-metoksy-1,2-dihydrohydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzen-sulfonamid og ROH er MeOH; (i) den fremstilte forbindelse er 4-metyl-*N*-[(1R, 2S)-2-fenoksy-1,2-dihydrohydro-1-naftalenyl]bensensulfonamid og ROH er fenol; (j) den fremstilte forbindelse er (1R, 2S)-1-[[4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2-dihydrohydro-2-fantalenylacetat og ROH er edikksyre; (k) den fremstilte forbindelse er (1R, 2S)-1-[[4-metylfenyl)-sulfonyl]amino}-1,2-dihydro-2-naftalenylbenzoat og ROH er benzosyre; (l) den fremstilte forbindelse er (1R, 2S)-1-[[4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2-dihydro-2-naftalenylpivalat og ROH er pivalinsyre; (m) den fremstilte forbindelse er *N*-[(1E, 1S)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid og ROH er metanol.

Ifølge et annet aspekt er oppfinnelsen rettet mot en forbindelse ifølge formel II:



hvor R er valgt fra gruppen bestående av:

- (a) en C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;
- (b) -(CH₂)_qR₅, hvor q=0-3 og R₅ er en C₃-C₆ aryl eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy; Br; I; Cl; CN; F; NO₂; -(CH₂)_rCF₃, hvor r=0-3; og -C(O)R₆, hvor R₆ er en C₁-C₃ alkyl;
- 35

(c) $-R_7(CF_3)_s$, hvor R_7 er en C_1 - C_3 rettkjedet eller forgrenet alkyl og $s=1-3$;

(d) $-(CH_2)_s-TMS$, hvor TMS =trimetylsilyl og $s=1-3$;

X og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; NH_2 ; F; Cl; Br; en C_1 - C_3 alkyl; og en C_1 - C_3 alkoksy;

5 eller hvor kombinasjonen XY eller YY sammen danner en C_3 - C_6 karbocyclisk ring eller en C_3 - C_6 heterocyclisk ring inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av: O; N; og S; og

hvor Z er valgt fra O eller NR_a , hvor R_a er valgt fra:

(e) fenyl;

10 (f) $(O)C-O-R_b$, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl;

(g) $-SO_2-R_c$, hvor R_c er valgt fra gruppen bestående av :

i) C_1 - C_6 rettkjedet eller forgrenet alkyl;

ii) $-(CH_2)_qR_e$, hvor $q=0-3$ og R_e er en C_3 - C_6 aryl, eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO_2 ;

15 CN; I; Br; en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_3 alkyl; en C_1 - C_3 alkoksy; og $-C(O)R_f$, hvor R_f er en C_1 - C_3 alkyl; $-(CH_2)_rCF_3$, hvor $r=0-3$;

iii) $-R_g(CF_3)_s$, hvor R_g er en C_1 - C_3 rettkjedet eller forgrenet alkyl og $s=1-3$;

iv) $-(CH_2)_s$, hvor R_g er en C_1 - C_3 rettkjedet eller forgrenet alkyl og $s=1-3$;

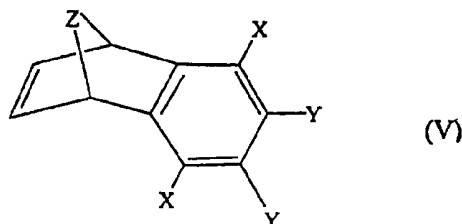
20 (h) $-SO_2(CH_2)_q-Si(CH_3)_3$ hvor $q=1-3$.

Det er foretrukket at R i formel II er $-(CH_2)_qR_5$ hvor $q=0-3$ og R_5 er en C_3 - C_6 aryl eventuelt substituert med én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_3 alkyl; en C_1 - C_3 alkoksy; I; Cl; CN; F; NO_2 ; $-(CH_2)_rCF_3$, hvor $r=0-3$; og

25 $-C(O)R_6$, hvor R_6 er en C_1 - C_6 alkyl.

Forbindelsene av formel II beskrevet ovenfor kan fremstilles ved omsetting av en forbindelse av formel ROH med en forbindelse av formel V:

30

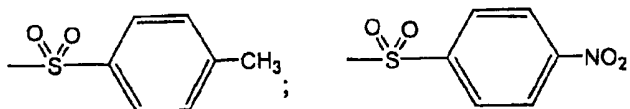


35

hvor R, X, Y, og Z er som definert ovenfor i forbindelse med formel II og hvor reaksjonen katalyseres av $[Rh(COD)Cl]_2$ i nærvær av en kiral fosfinligand, fortrinnsvis (S)-

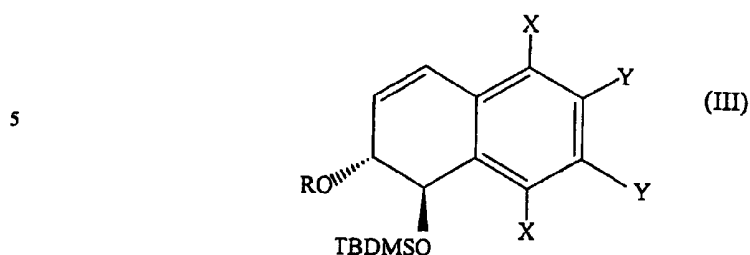
(R)-PPF-P^tBu₂. I foretrukne reaksjoner: (a) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-metoksy-1,2-dihydronaftalen-1-ol, og ROH er metanol; (b) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(etoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol, og ROH er etanol; (c) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-isopropoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol og ROH er isopropanol; (d) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-1-propenyloksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol, og ROH er allylaklohol; (e) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(2-trimetylsilyl-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol, og ROH er trimetylsilyletanol; (f) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-benzyloksy-1,2-dihydronaftalen-1-ol, og ROH er benzylalkohol; (g) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-4-metoksybenzyloksy-1,2-dihydronaftalen-1-ol, og ROH er anisylalkohol; (h) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(2,2,2-trifluoretoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol, og ROH er trifluoretanol; (i) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol og ROH er heksafluor-isopropanol; (j) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-6,7-difluor-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er metanol; (k) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-6-metoksy-5,6-dihydro-nafto[2,3-d][1,3]dioksol-5-ol og ROH er metanol; (l) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-6,7-dibrom-2-metoksy-5,8-dimetyl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er metanol; (m) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-fenoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er fenol; (n) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-nitrofenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-nitrofenol; (o) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-cyanofenoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol og ROH er 4-cyanofenol; (p) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-acylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-hydroksyacetofenon; (q) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-trifluormetylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-trifluormetylfenyl; (r) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-fluorfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-fluorfenol; (s) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-klorfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-klorfenol; (t) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-iodofenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-iodofenol; (u) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-metylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er p-cresol; (v) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2-(4-metoksyfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 4-metoksyfenol; (w) den fremstilte forbindelsen er (1S, 2S)-2(2-bromfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og ROH er 2-bromfenol. Når Z er NR_a, så er R_a fortrinnsvis fenyl; (O)C-O-C-(CH₃)₃;

35



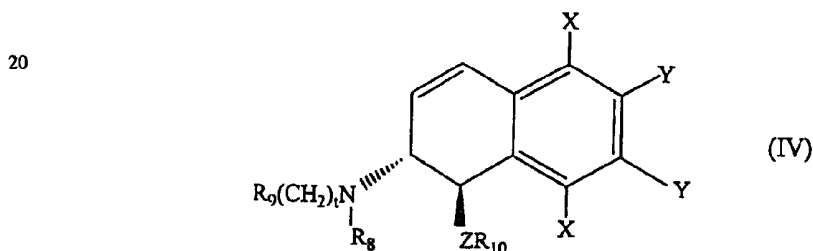
eller (O)S(O)-(CH₂)₂-Si(CH₃)₃.

Oppfinnelsen er også rettet mot en forbindelse ifølge formel III:



- 10 hvori TBDMSO er en tert-butyldimetylsiloksygruppe, og R, X, og Y er som definert
 ovenfor i forbindelse med formel I. Disse forbindelsene kan fremstilles ved dannelse av
 en forbindelse av formel I ifølge den ovenfor beskrevne fremgangsmåte og deretter
 omsetting av den dannede forbindelsen med et salt av tert-butyldimetylsilylsyre. Den
 dannede forbindelsen er fortrinnsvis (1R*, 2R*)-malonsyre (1-tert-butyldimetylsiloksy-
 15 1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester etylester og ROH er tert-butyldimetylsilylsyre.

Ifølge et annet aspekt er oppfinnelsen rettet mot en forbindelse ifølge formel IV:



25

hvor

- a) R_8 er H eller CH_3 ;
 b) $t=0-3$;
 c) R_9 er en C_3-C_6 aryl eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en
 30 gruppe valgt fra : en C_1-C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; Cl; F; NO; og CF_3 ;
 eller R_9 danner sammen med N en ringstruktur valgt fra: en ptalamidring; en
 pyrrolidinring, en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring;
 hvor nevnte ringstruktur eventuelt er substituert ved én eller flere posisjoner
 med en gruppe valgt fra: C_1-C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; Cl; F; NO_2 ; og CF_3 ;
 35 d) X og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; NH_2 ; F; Cl; Br; en
 C_1-C_3 alkyl; og en C_1-C_3 alkoksy; eller hvor kombinasjonen XY eller YY
 sammen danner en C_3-C_6 karbocyclisk ring eller en C_3-C_6 heterocyclisk ring

inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av: O; N; og S;

e) Z er valgt fra O eller NR_a hvor R_a er valgt fra:

(i) en rettkjedet eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

(ii) fenyl;

(iii) $(\text{O})\text{C-O-R}_b$, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;

(iv) $-\text{SO}_2\text{-R}_c$, hvor R_c er en usubstituert fenyl eller en fenyl substituert med en $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl eller NO_2 ; og

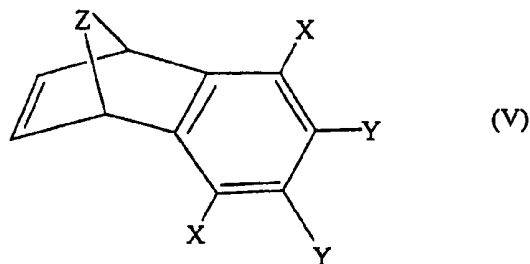
(v) $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_q\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$ hvor q er 1-3; og

f) når Z er O, så er R_{10} H; når Z er NR_q , så er R_{10} enten H eller CH_3 .

Det er foretrukket at R_8 i formel IV er H og R_9 sammen med N danner en ring valgt fra gruppen bestående av en ptalamidring; en pyrrolidinring; en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring; hvor ringen eventuelt er substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: en $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl; en $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksy; Cl; F; NO_2 ; og CF_3 . Når Z er NR_a , så er R_a fortrinnsvis metyl;



Forbindelsen av formel IV som beskrevet ovenfor kan fremstilles ved omsetting av en forbindelse av formel $\text{R}_9\text{-(CH}_2)_t\text{NHR}_8$ med en forbindelse av formel V



hvor R_8 , R_9 , t , X , Y og Z er som definert ovenfor i forbindelse med forbindelser av formel IV og reaksjonen katalyseres av $[\text{Rh}(\text{COD})\text{CL}]_2$ i nærvær av en kiral fosfinligand; fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av DPPF; (R)-(S)-BPPFA; og (R)-(S)-PPF- P^tBu_2 . Når Z er NR_a så vil reaksjonen i et produkt hvor R_{10} er H. En etterfølgende reaksjon kan benyttes for å omdanne R_{10} til en metyl som angitt i eksempeldelen i det

5 nedenstående. Mest typisk vil fremgangsmåten bli benyttet for fremstilling av produkter hvor R_9 sammen med N danner en ring valgt fra gruppen bestående av : en ptalamidring; en pyrrolidinring; en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring; hvor nevnte ringstrukturer eventuelt er substituert ved én eller flere posisjoner

10 med en gruppe valgt fra: en C_1 - C_3 alkyl; en C_1 - C_3 alkoksy; Cl; F; NO_2 ; og CF_3 . I foretrukne reaksjoner: (a) den fremstilte forbindelsen er (1R, 2R)-2-(1-hydroksey-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)isindol-1,3-dion og R_9 -(CH_2) $_s$ NHR $_8$ er ptalimid; (b) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-2-pyrrolidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 -(CH_2) $_s$ NHR $_8$ er pyrrolidin; (c) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 -(CH_2) $_s$ NHR $_8$ er piperidin; (d) den fremstilte forbindelsen er (1R, 2R)-2-(3,4-dihydro-2H-kuinolin-1-yl)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 -(CH_2) $_s$ NHR $_8$ er tetrahydroisokinolin; (e) den fremstilte forbindelsen er (1R, 2R)-2(metyl-fenyl-amino)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 -(CH_2) $_s$ NHR $_8$ er N-metylanilin; (f) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-2-benzylamino-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 (CH_2) $_s$ NHR $_8$ er benzylamin; (g) den fremstilte forbindelsen er (1R*, 2R*)-2-(4-metoksy-benzylamino)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 (CH_2) $_s$ NHR $_8$ er p-metoksybenzylamin; og (h) den fremstilte forbindelsen er (1R, 2R)-2-indol-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol og R_9 (CH_2) $_s$ NHR $_8$ er indol; (i) den fremstilte forbindelsen er N-[1R,2r)-2(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid og R_9 -(CH_2) $_t$ NHR $_8$ er pyrrolidin; (j) den fremstilte forbindelsen er N-[(1R, 2S)-2-(1H-indol-1-yl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid og R_9 -(CH_2) $_t$ NHR $_8$ er indol; (k) den fremstilte forbindelsen er N-[(1R2S)-2-(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)-1,2-dihydro-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid og R_9 -(CH_2) $_t$ NHR $_8$ er tetrahydroisokinolin; (l) den fremstilte forbindelsen er N-[(1R, 2S)-2-(3,4-dihydro-1(2H)-kinolinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid og R_9 -(CH_2) $_t$ NHR $_8$ er tetrahydrokinolin; (m) den fremstilte forbindelsen er 4-metyl-N-[(1R, 2S)-2-(1-piperidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-benzensulfonamid og R_9 -(CH_2) $_t$ NHR $_8$ er piperidin.

Oppfinnelsen innbefatter også syv andre fremgangsmåter. I den første blir (1S, 2S)-N-(1-hydroksey-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)benzensulfonamid dannet ved omsetting av oksabenzonorboredien med benzensulfonamid. I den andre dannes (1S*, 2R*)-2-hydroksey-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)malonsyre dimetyl ester ved omsetting av

35

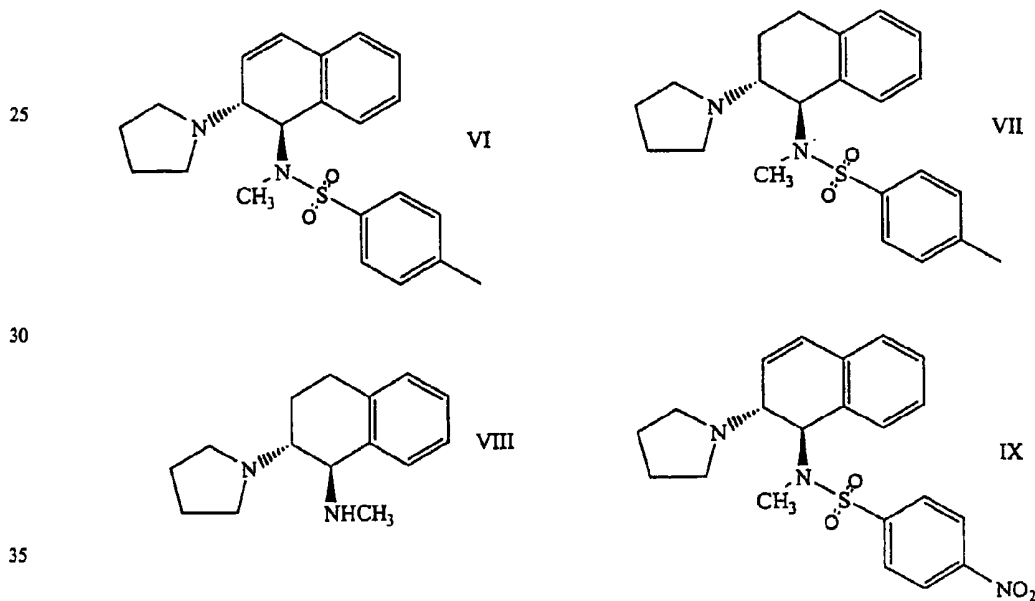
oksabenzonorbordadien med dimetyl malonat. Begge reaksjoner katalyseres av $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ i nærvær av en fosfin ligand. I den tredje dannes forbindelse av formel VI ved omsetting av en forbindelse av formel IV, som fremstilles som beskrevet ovenfor i forbindelse med dannelsen av forbindelser av formel IV, med jodmetal.

5 Foretrukne reaksjoner er den fremstilte forbindelsen N,4-dimetyl-N[(1R,2S)-2-(1-pyrrolidiny)-1,2-dihydro-1-naftaleny]bensensulfonamid. I den fjerde dannes forbindelsen av formel VII ved omsetting av en forbindelse av formel VI med hydrogen i nærvær av palladiumkatalysator. Den fremstilte forbindelsen er N,4-dimetyl-N-[(1R, 2S)-2-(1-pyrrolidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleny]bensensulfonamid. I den femte

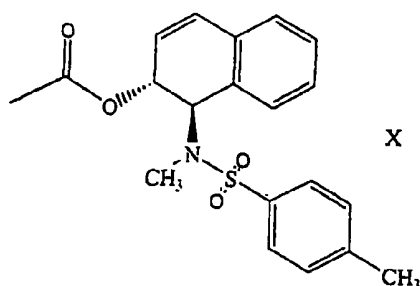
10 dannes forbindelsen av formel VIII ved omsetting av forbindelsen av formel VII med natriumborhydrid. Den fremstilte forbindelsen ved bruk av denne reaksjonen er (1R, 2S)-N-metyl-2-(1-pyrrolidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin. I den sjette dannes forbindelsen av formel IX ved omsetting av en forbindelse av formel IV, som fremstilles som beskrevet ovenfor i forbindelse med dannelsen av forbindelser av formel IV,

15 ved jodmetan. Forbindelsen som fremstilles ved bruk av denne reaksjonen er N-metyl-4-nitro-N-[(1R, 2S)-2-(1-pyrrolidiny)-1,2-dihydro-1-naftaleny]bensensulfonamid. I den syvende dannes forbindelsen av formel X ved omsetting av en forbindelse av formel I, som fremstilles som beskrevet ovenfor i forbindelse med dannelsen av forbindelser av formel I, med jodmetan. Forbindelsen som fremstilles ved bruk av denne

20 reaksjonen er (1R, 2S)-1-{metyl[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2-dihydro-2-naftalenyacetat.



5



10

De mest foretrukne forbindelsene ifølge oppfinnelsen er:

- 15 a) (1S,2S)-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 b) (1S,2S)-2-(etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 c) (1S,2S)-2-(isopropoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 d) (1S,2S)-2-(1-propenyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 e) (1S,2S)-2-(2-trimetylsilyl-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 20 f) (1S,2S)-2-(benzyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 g) (1S,2S)-2-(4-metoksybenzyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 h) (1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 i) (1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-1, trifluormetyl-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 j) (1S,2S)-6,7-difluor-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 25 k) (1S,2S)-6-metoksy-5,6-dihydro-naftol[2,3-d][1,3]dioksol-5-ol;
 l) (1S,2S)-6,7-dibrom-2-metoksy-5,8-dimetyl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 m) (1R*,2R*)-edikksyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
 n) (1R*,2R*)-propionsyre 1 hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
 o) (1R,2R)-bensosyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
 30 p) (1R*,2R*)-maursyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
 q) (1R*,2R*)-2-metylakrylsyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
 r) (1R*,2R*)-malonsyre etyl ester (1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester;
 s) (1R*,2R*)-malonsyre (1-tert-butylbimetylsiloksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) etyl ester;
 35 t) (1S*,2S*)-4-tert-butyl-dimetylsiloksy-1,4-dihydro-naftalen-2-yl) edikksyre etyl ester;
 u) (1R,2R)-2-(1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)-isoindol-1,3-dion;

- v) (1*S*,2*S*)-*N*-(1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)benzen sulfonamid;
- w) (1*R**,2*R**)-2-pyrrolidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- x) (1*R**,2*R**)-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- y) (1*R*,2*R*)-2-(3,4-dihydro-2*H*-kinolin-1-yl)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- 5 z) (1*R*,2*R*)-2-(metyl-fenyl-amino)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- æ) (1*R**,2*R**)-2-benzylamino-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- ø) (1*R**,2*R**)-2-(4-metoksy-benzylamino)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- å) (1*R*,2*R*)-2-indol-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- aa) (1*S**,2*S**)-2-(hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)malonsyre dimetyl ester;
- 10 ee) (1*S*,2*S*)-2-fenoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- ff) (1*S*,2*S*)-2-(4-nitrofenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- gg) (1*S*,2*S*)-2-(4-cyanofenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- hh) (1*S*,2*S*)-2-(4-acylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- ii) (1*S*,2*S*)-2-4-trifluormetylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- 15 jj) (1*S*,2*S*)-2-(4-fluorfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- kk) (1*S*,2*S*)-2-(4-klorfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- ll) (1*S*,2*S*)-2-(4-jodfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- mm) (1*R*,2*R*)-2-(f-brom-fenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- nn) (1*S*,2*S*)-2-(4-metylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- 20 oo) (1*S*,2*S*)-2-(4-metoksyfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- pp) (1*S*,2*S*)-2-(2-bromfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- qq) 4-metyl-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-piperidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]benzensulfonamid;
- rr) *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-dihydro-1(2*H*)-kinolinyl)- 1,2-dihydro-naftalenyl]-4-
- 25 metylbenzensulfonamid;
- ss) *N*[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-dihydro-2(1*H*)-isokinolinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid;
- tt) *N*[(1*R*,2*S*)-2-(1*H*-indol-1-yl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid;
- 30 rr) (1*R*,2*S*)-2-metoksy-*N*-fenyl-1,2-dihydro-1-naftalenamin;
- ss) *tert*-butyl (1*R*,1*S*)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenylkarbamat;
- tt) *N*[(1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid;
- uu) *N*,4-dimetyl- *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-benzensulfonamid;
- 35 vv) *N*,4-dimetyl- *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-benzensulfonamid;

- ww) *N*-hydroksy-4-({metyl[(1*R*,2*S*)-2-(pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]amino} sulfonyl)-*N*-oksobenzenaminium;
- xx) *N*-metyl-4-nitro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-benzensulfonamid;
- 5 yy) (1*R*,2*S*)-*N*-metyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin;
- zz) *N*[(1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-4-metylbensulfonamid;
- ææ) *N*[(1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-4-metylbensulfonamid;
- øø) 4-metyl- *N*[(1*R*,2*S*)-2-fenoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]bensulfonamid;
- 10 åå) (1*R*,2*S*)-1-{{[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl}acetat;
- aaa) (1*R*,2*S*)-1-{{[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2-dihydro-2-naftalenyl}benzoat;
- 15 bbb) (1*R*,2*S*)-1-{{[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-1,2-dihydro-2-naftalenyl}pivalat;
- ccc) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid;
- ddd) *tert*-butyl (1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenylkarbamat; og
- 20 eee) 4-nitro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]bensulfonamid.

Hvilke som helst av de ovenfor beskrevne forbindelser kan inkorporeres i et farmasøytisk preparat som administreres til en pasient i en mengde som er effektiv med hensyn til lindring av ett eller flere symptomer som er forbundet med en rekke forskjellige sykdommer og tilstander. Blandt sykdommene som kan behandles er Parkinsons sykdom, kreft og AIDS.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

30 Den foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av en ny fremgangsmåte for dannelse av enantiomerisk anrikede forbindelser inneholdende hydronaftalenringstrukturen. Fremgangsmåten involverer omsetning av en *asa*- eller oksaenzonornornadienforbindelse med en nukleofil i nærvær av en rodiumkatalysator og en fosfinligand. Detaljerte prosedyrer for dannelsen av forløperforbindelser og deres anvendelse i reaksjoner er angitt i nedenstående eksempeldel. Foretrukne nukleofiler er alkoholer, fenoler, aminer og stabiliserte karbanioner slik som malonater og malonat-

ekvivalenter. I tilfeller hvor enkle alifatiske aminer anvendes bør reaksjoner utføres i nærvær av et tertiært aminhydroklorid. Dette er ikke nødvendig for andre typer av aminer. Når karboksylsyrer benyttes bør reaksjoner utføres i nærvær av et tertiært amin, for eksempel trietylamin. Alternativt kan natrium- eller kaliumsalter av karboksylsyren omsettes i nærvær av hydrokloridet av et tertiært amin, for eksempel i nærvær av trietylaminhydroklorid. Det har blitt funnet at karboksylat-ringåpnede produkter kan fås til å gjennomgå en etterfølgende omdannelse til fremstilling av 1,4-disubstituerte dihydro-naftalener. Dette gjennomføres ved en S_N2' addisjon av nukleofiler under katalytiske eller ikke-katalytiske betingelser til allylacetatfunksjonaliteten. For et eksempel på omdannelsen av (1R*,2R*)-malonsyre (1-tert-butylidemetylsilyoksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester etyl ester til (1S*,2S*)-(4-tert-butylidimetylsiloksy-1,4-dihydro-naftalen-2-yl) eddiksyre etyl ester, så vises det til nedenstående eksempeldel.

Den foretrukne katalysatore er $[Rh(COD)Cl_2]$ og, avhengig av det spesielle produkt som ønskes, er foretrukne ligander DPPF eller en kiral analog av DPPF, (R)-(S)-BPPFA; (R)-(S)-PPF- P^tBu_2 og (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 . Ligandene kan fremstilles ved en hvilken som helst fremgangsmåte som er beskrevet i litteraturen (se for eksempel Togni et al., J. Am. Chem. Soc. 116:4062 (1994)). Reaksjoner kan utføres ved bruk av trifluoretanol (TFE) eller tetrahydrofuran (THF) som oppløsningsmidler under en inert atmosfære, fortrinnsvis av nitrogen. Reaksjonstemperaturen bør typisk være minst 60°C og fortrinnsvis ca. 80°C.

Forbindelsene som dannes kan inkorporeres i et farmasøytisk preparat og anvendes i behandlingen av en rekke forskjellige sykdommer og tilstander. Spesielt kan forbindelsene benyttes i behandlingen av Parkinsons sykdom, krefttyper og AIDS. Den totale daglige doseringen av forbindelsen som administreres til en pasient bør være i det minste den mengde som er nødvendig for å redusere eller eliminere én eller flere symptomer som er forbundet ved den tilstanden som behandles. I for eksempel behandlingen av Parkinsons sykdom bør tilstrekkelig middel administreres for å redusere alvorligheten eller hyppigheten av tremorer eller andre bevegelsesforstyrrelser som er forbundet med sykdommen. Ved behandling av krefttyper bør det typisk gis midler ved en dosering som er tilstrekkelig til å redusere tumorstørrelse eller ved en dosering som er tilstrekkelig til å redusere det totale antall av kankrøse celler i en pasient. Den aktuelle dosen som velges for en individuell pasient vil bli bestemt av den tilstedeværende lege basert på kliniske tilstander og anvendelse av metoder som er velkjent innen teknikken. Midler kan tilveiebringes i enten en enkelt- eller multippel- doseringskur, for eksempel kan en pasient administreres med forbindelser to ganger daglig.

Enhver administrasjonsvei og doseringsform er kompatibel med foreliggende oppfinnelse, og terapeutiske midler kan administreres som enten den eneste aktive bestanddelen eller i kombinasjon med andre terapeutiske aktive legemidler. Avleveringsveier som er 5 kompatible med oppfinnelsen inkluderer veier slik som parenteral, peroral, intern, pulmonal, rektal, nasal, vaginal, lingual, transdermal, intravenøs, intraarteriell, intramuskulær, intraperitoneal, intrakutan og subkutan. Spesifikke doseringsformer som kan benyttes inkluderer tabletter, piller, kapsler, pulvere, aerosoler, suppositorier, hudplastre, parenteraler, og orale væsker, inkludert vandige oljesuspensjoner, oppløsninger 10 og emulsjoner. Doseringsformer med vedvarende frigivningsvirkning kan også benyttes. Alle doseringsformer kan fremstilles ved bruk av metoder som er standard innen teknikken (se for eksempel Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. utgave, A. Oslo, utgiver, Easton PA (1980)).

15 Terapeutiske midler kan benyttes i forbindelse med hvilke som helst av vehiklene og eksipiensene som benyttes i farmasøytiske preparater, for eksempel talk, gummi arabikum, laktose, stivelse, magnesium stearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige oppløsningsmidler, oljer, parafinderivater, glucoler, osv. Farge- og smaksmidler kan også tilsettes til preparater som er beregnet for oral administrasjon. Oppløsninger kan 20 fremstilles ved bruk av vann- eller fysiologisk kompatible organiske oppløsningsmidler slik sometanol, 1,2-propylen glykol, polyglykoler, dimetyl sufoksyd, fettalkoholer, triglycider, partial estere av glycerin, og liknende. Parenterale preparater inneholdende forbindelser kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og inkluderer steril isotonisk saltoppløsning, vann, 1,3-butan dio, etanol, 1,2-propylen 25 glycol, polyglycoler blandet med vann, Ringer's oppløsning, osv.

En pasient kan om ønskes innledningsvis gis en relativt lav dose av terapeutisk middel for å bestemme om eventuelle skadelige bivirkninger oppleves. Dette kan være særlig viktig i tilfeller der en pasient tar andre medikamenter eller har kliniske karakteristika 30 som antyder at det kan være at de ikke er i stand til å tolerere høye legemiddeldoseringer. Dersom uheldige bivirkninger ikke oppleves av en pasient så kan doseringen gradvis økes inntil en tilfredsstillende lindring av symptomene oppnås. Doseringen som gis til en pasient med AIDS kan for eksempel økes inntil blodtellingene returnerer til et normalt eller mer normalt nivå.

EKSEMPLER

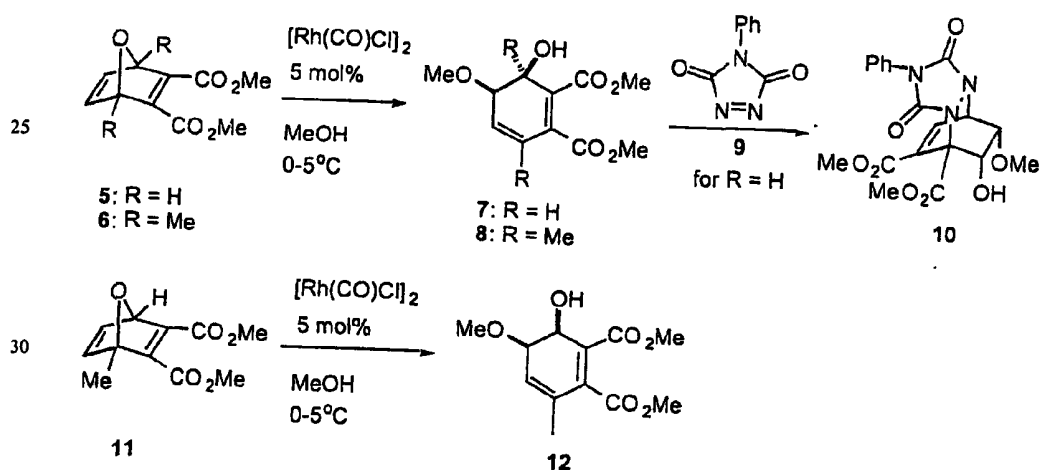
I. Forbindelser fremstilt ved bruk av oksabenzonorbordadiener

5

Eksempel 1: Rodium katalysert syntese av enantiomerisk antrikede *trans*-2-alkoksy-1,2-dihydronaftalen-1-oler

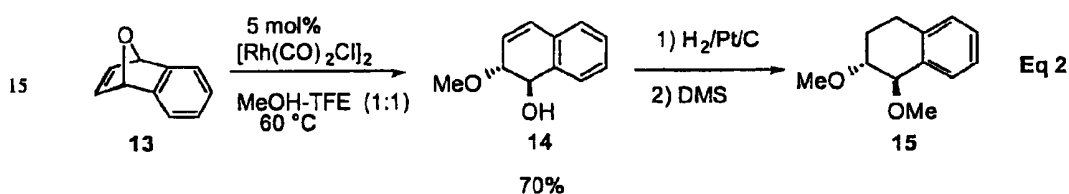
I 1973 rapporterte Hogeveen og Middelkoop en $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ katalysert ringåpningsreaksjon av **5** ved omsetning med metanol hvilket ga **6**. (Hogeveen, H., et al., *Tetrahedron Lett.* 190:1 (1973)). Senere rapporterte Ashworth og Berchtold at stereokjemien for denne reaksjonen var *cis* som vist etter dannelsen av et Diels-Alder addukt med **9** (reaksjonsskjema 1) (Ashworth, R. W., et al, *Tetrahedron Lett.* 339 (1977)). Denne stereokjemien er i overensstemmelse med observasjonen av *exo*-angrep av nukelofiler med andre oksabicycliske utgangsmaterialer (Lautens, M., *Synlett* 179 (1993)). Hogeveen og Middelkoop rapporterte også at reaksjonen var regioselektiv når kun én av brohodeposisjonene var substituert, dvs. **11** ga kun regioisomer **12**.

20

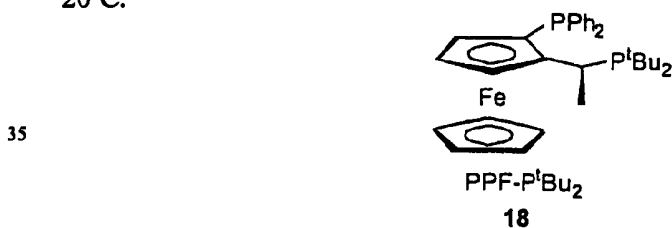


35 Reaksjonsskjema 1

Da **13** (Stiles, M., et al., J. Am. Chem. Soc. 82:3802 (1960)) ble utsatt for Høgeveen- og Middelkoop-betingelsene ble ingen reaksjon observert. Ved endring av oppløsnings-
 5 middelsystemet til en 1:1 blanding av trifluoretanol (TFE):metanol og ved å øke temperaturen til 60°C ble imidlertid det ønskede produkt **14** isolert i et utbytte på 70%. Det var bemerkelsesverdig at stereokjemien til **14** var trans om påvist ved sammen-
 ligning med autentiske prøver av begge stereoisomerene av dimetoksyttetrahydro-
 naftalen **15** (eq. 2) (Cis-isomeren av **15** ble fremstilt ved omsetning av 1,2-dihydro-
 10 naftalen med OSO₄ fulgt av metylering med dimetylsulfat (DMS). Trans-isomeren ble fremstilt ved epoksidasjon av 1,2-dihydronaftalen fulgt av ringåpning med hydroksyd og dimetylering med DMS).

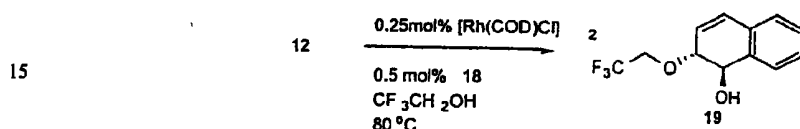


Gitt denne reaksjonens evne til å opprettholde to stereosentre med fullstendig regio- og
 20 stereokontroll, ble muligheten for å gjøre den assymetrisk undersøkt. En alvorlig ulempe med den eksisterende katalysatoren [Rh(CO)₂Cl]₂ var imidlertid at tilsetning av fosfinligander fullstendig inhiberte reaksjonen. Ved endring til en rodiumkilde som var i besittelse av den mer labile COD-liganden, [Rh(CO)₂Cl]₂, var det mulig å undersøke den katalytiske evnen til flere kirale fosfinligander. Ikke alle rodiumligandkombina-
 25 sjoner virket like godt. DPPE og BINAP ga ikke det ønskede produktet, og fosfitter resulterte i dårlige utbytter. DPPF var meget effektiv, men ga **14** i et utbytte på 88%. En fordel med DPPF er at en rekke kirale analoger har blitt fremstilt og kunne studeres for å bestemme enantioselektivitet. JOSIPHOS-ligander (Togni, A., et al., J. Am. Che. Soc. 116:4062 (1994)) var blant de undersøkte kirale ligander som ga de mest lovende
 30 resultatene. PPF-P^tBu₂ **16** ga for eksempel **14** i et utbytte på 84% og 86% ee ved 60°C. Nevnte ee kunne betydelig forbedres til 97% da reaksjonstemperaturen ble øket med 20°C.



Disse reaksjonene ble typisk utført som en 1:1 blanding av MeOH:TFE under en nitrogenatmosfære hvilket ga **13** ledsaget av små mengder naftol. I ren trifluoretanol under en nitrogenatmosfære er naftol hovedproduktet med mindre enn 5% omdannelse til det trifluoretanol-ringåpnede produktet. Dette er bemerkelsesverdig nok ikke tilfelle når reaksjonen utføres under en karbonmonoksydatmosfære. I nærvær av CO gir reaksjonen med rent TFE det TFE-ringåpnede produktet **17** i et utbytte på 70% etter 3 timer. En fargeendring i oppløsningen fra gult til rødt ble observert, hvilket antyder at CO samvirket med rodiummetallet. Da reaksjonen ble utført under asymmetriske betingelser ved bruk av PPF-P^tBu₂, ble **17** oppnådd i 70% og 98% ee hvilket indikerer at liganden forblir bundet til metallet selv om CO-binding har forekommet (tabell 1).

Tabell 1: Effekter av oppløsningsmiddel og atmosfære



20

Atmosfære	Oppløsningsmiddel/Ekviv. TFE	Utbytte 19	ee
N ₂	TFE/ren	0%*	
CO	TFE/ren	70%	98%
N ₂	TFE/ren	70%	98%

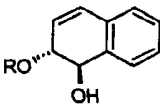
* eneste produkt observert er naftol

25 Reaksjoner foretatt i alkoholer andre enn TFE forløp ved en mye langsommere hastighet. Da oppløsningsmiddelet ble endret til THF virket reaksjonen like godt med et bredt område av alkoholer under racemiske og enantioselektive betingelser, og kun fem ekvivalenter av alkoholen var nødvendig. THF ga også adgang til bruk av meget lave katalysatorladninger, typiske i området 0,125 mol% av [Rh(CO)₂Cl]₂ og 0,25 mol% av **16**. Mens TFE bare ville addere til oppnåelse av **17** da reaksjonen ble utført under en CO-atmosfære i ren TFE, så var dette ikke tilfelle i THF. Da THF ble benyttet som oppløsningsmiddel adderte TFE på effektiv måte under en inert nitrogenatmosfære til oppnåelse av **17** i et utbytte på 70% og 98% ee. Selv meget svakt nukleofil heksafluor-isopropanol (HFI) adderte under disse reaksjonsbetingelse til oppnåelse av **23** i 90% utbytte og 93% ee (tabell 2).

35

Tabell 2: Rodiumkatalysert ringåpning av 12 med forskjellige alkoholer

5

12 $\xrightarrow[0.25 \text{ mol\% } \mathbf{18}, \text{ ROH (4-5 eq.)}, \text{ THF}, 80^\circ\text{C}]{0.125 \text{ mol\% } [\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2}$ 

ROH	Produkt	Utbytte (%)	ee (%) ^b
MeOH ^a	14	96	97
EtOH ^a	16	84	97
ⁱ PrOH ^a	18	94	93
Allylalkohol	19	92	>99
TMS etanol ^a	20	53	95
Benzylalkohol	21	66	>98
p-metoksybenzylalkohol	22	87	97
TFE	17	70	98
HFI	23	90	93

20 ^a Disse reaksjonene ble utført under ikke-optimaliserte betingelser ved bruk av 10 eq. ROH

^b ee bestemt ved dannelse av Moshers ester eller ved HPLC-analyse med en Chiralcel OD-kolonne.

25 For å undersøke effektene av substituenten på den aromatiske ringen i 13 ble difluor (24)-, metylendioksy (25)- og dimetyldibrom (26)-substrater fremstilt (Hart, H., Tetrahedron 43:5203 (1987)) og disse ble omsatt under standardbetingelsene. Alle ga de tilsvarende ringåpnede produktene i gode utbytter og utmerkede ee'er (diagram 1) hvilket indikerer at denne reaksjonen ikke er følsom overfor fjern substitusjon eller elektroniske effekter på den aromatiske ringen.

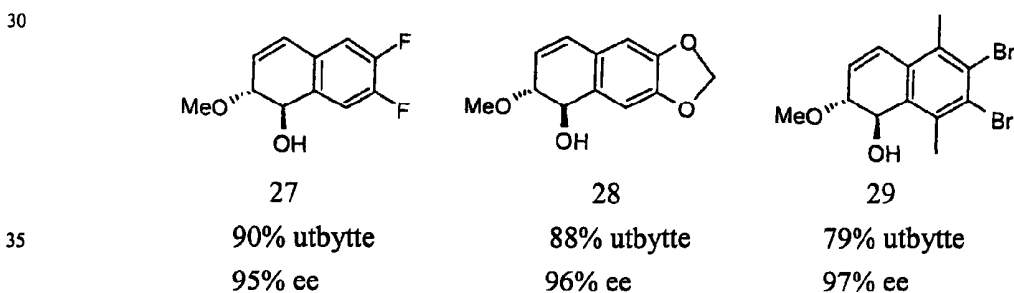
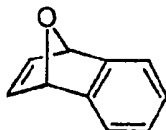
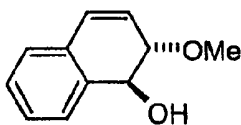


Diagram 1

Eksempel 2: Dannelse av 1,4-epoksy-1,4-dihydronaftalen (13)

10 Til furan (100 ml, 1,37 ml) i DME (100 ml) ved 50°C i en flammeterket trehalset kolbe med en tilbakeløpskjøler og to ytterligere festede trakter ble det samtidig i løpet av to timer tilsatt en oppløsning av antranilsyre (27,5 g, 200 mmol) i DME (100 ml) og en separat oppløsning av isoamylnitritt (40 ml, 298 mmol) i DME (50 ml). Ved fullføring av tilsetningen ble reaksjonsblandingen omrørt ved 50°C i 30 min inntil ytterligere gass ikke ble utviklet. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og

15 porsjonert mellom Et₂O og mettet K₂CO₃ og det vandige laget ble ekstrahert tre ganger med Et₂O. Det kombinerte organiske laget ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Kolbe til kolbe destillasjon ga **13** (18,5 g, 64%) som et hvitt fast stoff. Spektraldata tilsvarer godt litteraturdata ¹⁷.

20 Eksempel 3: Forbindelse dannet ved reaksjoner som involverer alkoholer

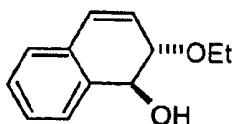
(1S,2S)-2-metoksy-1,2-dihydronaftalen-1-ol (14). Til en flammeterket rundbundet

30 kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (0,5 mg, 0,0009 mmol), (R)-(S)-PPF-P^tBu₂ (1,0 mg, 0,0018 mmol) og **13** (27 mg, 0,187 mmol) fulgt av tilsetning av THF (0,5 ml) og metanol (0,5 ml). Blandingen ble oppvarmet i 15 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renset ved flashkromatografi (20% etylacetat i hexaner) og dette ga **14**, et hvitt krystallinsk fast stoff (31,7 mg, 96%). ee-

35 verdien ble bestemt til å være 97% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD-kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 10,1 min (major) og 11,1 min. R_f=0,29 på silicagel (10% etylacetat:heksaner); smp 86-87° (Et₂O); [α

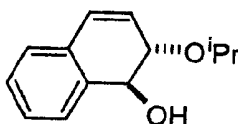
$[\alpha]_D^{25} = -208$ (c=10,1, CHCl₃); $R_f = 0,39$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner). IR (KBr, cm⁻¹) 3277 (br), 2971 (m), 1466(m), 1285(m), 1114(s), 1048(m), 979(m), 775(s); ¹H NMR (400 MHz, acetaon-d) δ 7,60-7,62 (1H, m), 7,30-7,21 (1H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J=9,9, 1,8 Hz), 6,04 (1H, dd, J=9,9, 2,2 Hz), 4,85 (1H, dd, J=9,9, 6,2 Hz), 3,50 (3H, s), 2,89 (1H, d, J=12,8 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, aceton-d) δ 138,5, 133,2, 129,1, 128,4, 128,3, 26,8, 126,3, 83,1, 73,0, 57,1. HRMS beregnet for D₁₁H₁₂O₂ (M⁺): 176,0837. Funnet: 176,0835.

10



(1S,2S)-2-(etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (16): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (2,1 mg, 0,043 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,087 mmol) og **13** (500 mg, 3,47 mmol) fulgt av tilsetning av etanol (4 ml) og THF (4 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i fem timer og oppløsningsmiddelet fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble rensed ved flashkromatografi (20% etylacetat i heksaner) og dette ga **16** som et hvitt krystallinsk fast stoff (533 mg, 84%). ee ble bestemt itil å være 97% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD-
 20 kolonne, $\lambda = 254$ nm. Rentensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 13,6 min og 14,2 min (major). $R_f = 0,26$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. 33° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = 185,9^\circ$ (c=9,6, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3601 (br), 3040 (m), 3977 (s), 1454 (s), 1396 (m), 1185 (s), 1104 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,57 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 6,43 (1H, dd, J=9,9, 2,2 Hz), 6,01 (1H, dd, J=9,9, 2,2 Hz), 4,90 (1H, d, J=10,6 Hz), 4,18 (1H, ddd, J=10,6, 2,2, 2,2 Hz), 3,79 (1H, AB, dq, J=9,4, 6,9 Hz), 3,58 (1H, AB, dq, J=9,4, 6,9 Hz), 2,65 (1H, s), 1,27 (3H, t, J=6,9 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 135,9, 131,9, 128,0, 127,8, 127,8, 126,1, 124,9, 80,7, 72,5, 64,6, 15,5. HRMS beregnet for C₁₂H₁₄O₂ (M⁺): 190,0994. Funnet: 190,0993.

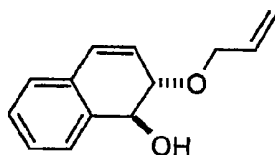
30



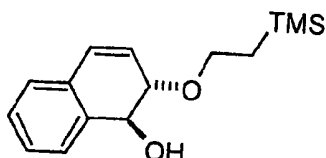
(1S,2S)-2-(isopropoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (18): Til en flammertørket
 35 rundtbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (3,5 mg, 0,007) mmol, (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (7,5 mg, 0,014 mmol) og **13** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,5 ml) og isopropanol (1,5 ml). Blandingen ble oppvarmet til 80°C i to timer og oppløs-

ningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Den resulterende oljen ble rensset ved flash-kromatografi (10% etylacetat i heksaner) hvilket ga **18** som en fargeløs olje (133,7 mg, 94%). ee ble bestemt til å være 92% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 9,7 min (major) og 10,7 min. $R_f=0,42$ på silicagel (10% etylacetat:heksaner); $[\alpha]_D^{25}=+154,0^\circ$ ($c=12,6$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3435 (bf), 3038 (w), 2952 (s), 1454 (m), 1249 (s), 1087 (s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,58 (1H, m), 7,27-7,19 (2H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,40 (1H, dd, $J=9,9, 2,0$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J=9,9, 2,2$ Hz), 4,87 (1H, d, $J=10,8$ Hz), 4,24 (1H, ddd, $J=10,8, 2,2, 2,2$ Hz), 3,85 (1H, h, $J=6,2$ Hz), 2,98 (1H, s), 1,25 (6H, dd, $J=8,8, 6,2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 136,2, 132,3, 129,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,3, 125,0, 78,9, 73,0, 71,1, 23,5, 22,4. HRMS beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+): 204,1150. Funnet: 204,1150.

15



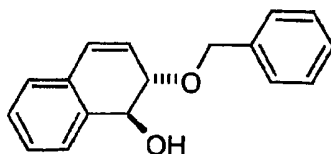
20 **(1S,2S)-3-(1-propenyloxy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (19)**: Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (9,2 mg, 0,018 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBU_2 (15 mg, 0,028 mmol) og **13** (1,06 g, 7,35 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,5 ml) og allylalkohol (2 ml, 29,4 mmol). Blandingen ble oppvarmet itl 80°C i to timer og THF-materialet ble fjernet i vakuum. Den resulterende oljen ble rensset ved flash-kromatografi (10% etylacetat i heksaner) og dette ga **19** som en fargeløs olje (898 mg, 60%) som størknet ved henstand. ee ble bestemt til å være >99% ved bruk av HPLC-analyse og en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 1,5 isopropanol i heksaner var 15,2 min og 16,3 min (major). $R_f=0,17$ på silicagel (10% etylacetat:heksaner); smø. 25-26° (Et_2O); $[\alpha]_D^{25}=+195,1^\circ$ ($c=11,5$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3435 (bf), 3037(m), 2857(s), 1454(s), 1165(s), 1083(s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,58 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,44 (1H, dd, $J=9,9, 2,0$ Hz), 6,00 (1H, dd, $J=9,9, 2,4$ Hz), 6,00-5,92 (1H, m), 5,32 (1H, ddd, $J=17,2, 3,3, 1,6$ Hz), 5,21 (1H, ddd, $J=10,4, 2,9, 1,3$ Hz), 4,94 (1H, d, $J=10,2$ Hz), 4,27 (1H, ddd, $J=10,3, 2,2, 2,2$ Hz), 4,23 (1H, dddd, $J=12,8, 5,5, 1,5, 1,5$ Hz), 4,12 (1H, dddd, $J=12,8, 5,9, 1,5, 1,5$ Hz), 3,09 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 135,8, 134,5, 131,8, 128,1, 127,7, 127,6, 127,4, 126,1, 125,0, 117,5, 80,1, 76,6, 72,4, 70,2. HMS beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M^+): 202,0994. Funnet: 202,0994.



5

(1S,2S)-2-(trimethylsilyloxy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (**20**): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,0087 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 (9,4 mg, 0,0174 mmol) og **13** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,25 ml) og trimethylsilyletanol (1,25 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i to timer og THF ble fjernet i vakuum. Den resulterende oljen ble renset ved flashkromatografi (10% etylacetat i heksaner) og dette ga **20** som en fargeløs olje (84,7 mg, 53%). ee ble bestemt til å være 95% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 0,5% isopropanol i heksaner var 17,9 min og 18,5 min (major). $R_f=0,25$ på silicagel (10% etylacetat:heksaner); $[\alpha]_D^{25}=+119,2^\circ$ ($c=13,0$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3447 (Bf), 3037 (m), 2972 (s) 1454 (m), 1381 (m), 1118 (s), 1078 (s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,57 (1H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,43 (1H, dd, $J=9,9$, 2,0 Hz), 6,03 (1H, dd, $J=9,9$, 2,2 Hz), 4,89 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 4,18 (1H, ddd, $J=10,6$, 2,2, 2,2 Hz), 3,85-3,78 (1H, m), 3,63-3,56 (2H, m), 2,79 (1H, s), 1,05-0,97 (2H, m), 0,36 (9H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 135,9, 132,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,6, 126,1, 124,9, 80,4, 72,6, 66,5, 18,6, -1,4. HRMS beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 262,1389. Funnet: 262,1388.

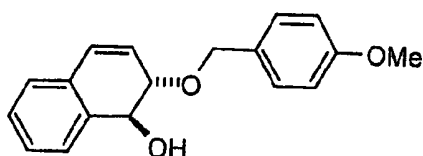
25



(1S,2S)-2-benzylloxy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (**21**): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (9,0 mg, 0,018 mmol), (S),(R)-PPF- P^tBu_2 (19,0 mg, 0,035 mmol), og **13** (1,00 g, 6,94 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,8 ml) og benzylalkohol (3,6 ml, 34,7 mmol) og oppvarming til 80°C i 24 timer. THF ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende oljen ble renset ved flashkromatografi (10% etylacetat i heksaner) og dette ga **21** som et krystallinsk fast stoff (1,22 g, 70%). ee ble bestemt til å være $>98\%$ ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 29,0 min og 32,5 min (major). $R_f=0,34$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. $52-54^\circ$ (Et_2O); $[\alpha$

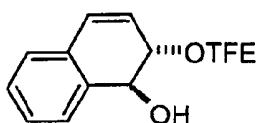
$J^2_D = +167,3^\circ$ ($c=10,0$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3305 (br), 3020 (s), 2876 (w), 1496 (m), 1352 (m), 1281 (m), 1169 (m), 1050 (s), 777 (s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,56 (1H, m), 7,41-7,22 (7H, m), 7,22-7,07 (1H, m), 6,46 (1H, dd, $J=9,9$, 2,1 Hz), 6,05 (1H, dd, $J=9,9$, 2,1 Hz), 4,98 (1H, d, $J=10,4$ Hz), 4,78 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 4,63 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 4,33 (1H, ddd, $J=10,4$, 2,2, 2,2 Hz), 2,61 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 138,0, 135,9, 131,9, 128,5, 128,3, 128,1, 127,9, 127,9, 127,8, 127,4, 126,2, 125,1, 80,4, 72,6, 71,3. HRMS beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+): 252,1150. Funnet: 252,1148.

10



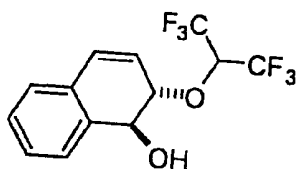
15 **(1S,2S)-2-(4-metoksybenzyloxy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (22))**: Til en flammestørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (6,0 mg, 0,012 mmol), (S), (R)-PPF- P^tBu_2 (13,0 mg, 0,024 mmol), og 13 (693-mg, 4,81 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,5 ml) og anisylalkohol (3,0 ml, 24,1 mmol) og oppvarming til 80°C i 24 timer. THF ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende oljen ble renset ved flashkromatografi
20 (20% etylacetat i heksaner) hvilket ga 22 som et krystallinsk fast stoff (1,18 g, 87%). ee ble bestemt til å være 97% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 37,1 min og 42,1 min (major). $R_f=0,53$ på silicagel (30% etylacetat:heksaner); smp. $63-64^\circ$ (Et_2O); $[\alpha]^{25}_D = +138,5^\circ$ ($c=10,5$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3435 (br), 3035 (m), 2836 (s), 1612
25 (s), 1513 (s), 1454 (m), 1249 (s), 1082 (s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,57 (1H, m), 7,32 (2H, ddd, $J=8,7$, 2,8, 1,9 Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 6,90 (2H, ddd, $J=8,7$, 2,8, 1,9 Hz), 6,46 (1H, dd, $J=9,9$, 2,1 Hz), 6,04 (1H, dd, $J=9,9$, 2,4 Hz), 4,96 (1H, d, $J=10,1$ Hz), 4,64 (1H, dd, $J=10,1$, 11,4 Hz), 4,32 (1H, ddd, $J=10,2$, 2,2, 2,2 Hz), 3,80 (1H, s), 2,96 (1H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 135,9, 131,9, 129,9, 129,5, 128,1, 127,8,
30 127,6, 127,5, 126,1, 125,0, 113,8, 80,0, 72,5, 70,9, 55,1. HRMS beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+): 252,1150. Funnet: 252,1148.

35



(1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-etoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol (17): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (2,1 mg, 0,043 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,087) og **13** (500 mg, 3,47) fulgt av tilsetning av trifluoretanol (4 ml) og THF (4 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i tre timer og oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renset ved flashkromatografi (10% etylacetat i heksaner) og dette ga **17** som et hvitt krystallinsk fast stoff (594 mg, 70%). ee ble beregnet til å være 98% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=254 nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 11,3 min (major) og 13,3 min. R_f=0,41 på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. 79-80° (Et₂O); [α]_D²⁵=145,4° (c=12,6, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3354 (bf), 3036 (w), 2939 (w), 1275 (s), 1169 (s), 1050 (m), 977 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,55 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,10-7,08 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,9, 2,0 Hz), 5,94 (1H, dd, J=9,9, 2,4 Hz), 4,96 (1H, d, J=2,2 Hz), 4,38 (1H, ddd, J=9,9, 2,4, 2,2 Hz), 4,03 (2H, q, J^{H-F} = 8,6 Hz), 2,55 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 135,5, 131,7, 129,2, 128,3, 128,1, 126,6, 125,9, 125,2, 122,4, 83,0, 72,8, 67,0 (q, J^{C-F} = 34,4 (Hz)). HRMS beregnet for C₁₂H₁₁O₂F₃ (M⁺): 244,0711. Funnet: 244,0720.

20

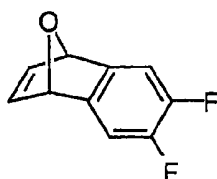


(1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etoksy)-1,2-dihydronaftalen-1-ol (23): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,003 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,007 mmol) og **13** (55 mg, 0,382 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,0 ml) og heksafluorisopropanol (240 mg, 1,74 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i to timer og oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renset ved flashkromatografi (10% etylacetat i heksaner) og dette ga **23** som et hvitt fast stoff (107,1 mg, 90%). ee ble bestemt til å være 93% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRACEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 11,3 min og 17,6 min (major); R_f=0,28 på silicagel (10% etylacetat:heksaner); smp. 88,5-90° (Et₂O); [α]_D²⁵=+101,8° (c=10,9, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3191 (bf), 2937 (m), 1379 (s), 1280 (s), 1247 (s), 1194 (s), 1100 (s), 954 (s), 753 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,53 (1H, m), 7,31-7,16 (2H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J=9,9, 2,1 Hz), 5,92 (1H, dd, J=9,9, 2,4 Hz), 5,07 (1H,

35

dd, $J=9,7, 5,0$ Hz), 4,63 (1H, ddd, $J=9,9, 1,5, 1,5$ Hz), 4,58 (1H, h, $J^{H-F}=6,1$ Hz), 2,50 (1H, d, $J=4,2$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 135,2, 131,5, 129,7, 128,5, 128,3, 126,7, 125,2, 122,9, 120,1, 85,4, 75,4 (h, $J^{C-F}=32,2$ Hz), 73,5. HRMS beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$ (M^+): 312,0585. Funnet: 312,0574.

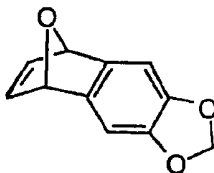
5



10

6,7-difluor-1,4-epoksy-1,4-dihydronaftalen (24). Til 3,4-difluor-1,2-dibrom-benzen (0,75 g, 2,78 mmol) og furan (1 ml, 14,7 mmol) i Et_2O (15 ml) ved -78°C ble det dråpevis tilsatt BuLi (1,1 ml, 2,5M i heksaner, 2,75 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer ved -78°C og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur. Etter 2 timer ble reaksjonen stoppet med dråpevis tilsetning av vann og ble deretter helt i vann. Det organiske laget ble separert og det vandige laget ekstrahert tre ganger med Et_2O . De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO_4 , konsentrert og kromatografert (25% etylacetat:heksaner) på silicagel og dette ga **24** (250 mg, 70%) som en fargeløs olje. $R_f=0,21$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner); kp. 40°C @ 0,5 mmHg]; IR (ren, cm^{-1}), 3017 (M), 1624 (s), 1465 (s), 1365 (s), 1253 (s), 1190 (m), 1040 (s), 857 (s). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (2H, dd, $J^{H-F}=7,7, 7,7$ Hz), 7,01 (2H, s), 5,67 (2H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 147,2 (33, $J^{C-F}=247,9, 14,5$ Hz), 145,1 (ddd, $J^{C-F}=4,3, 4,3$ Hz), 143,1, 110,8 (m), 82,1. HRMS beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}$ (M^+): 180,0387. Funnet: 180,0394.

25



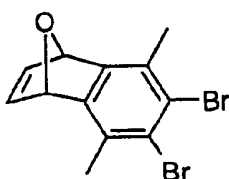
30

5,8-epoksy-5,8-dihydronafto[2,3-d][1,3]dioksol (25). Til 3,4-dibrombenzo-1,3-dioksalan (1,54 g, 5,50 mmol) og furan (4 g, 58,8 mmol) i PhMe (55 ml) ved -78°C ble det dråpevis tilsatt BuLi (2,2 ml, 2,5M i heksaner, 5,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer ved -78°C og fikk dermed oppvarmes til romtemperatur. Etter 3 timer, ble MeOH (2 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble helt i vann. Det organiske laget ble separert og det vandige laget ekstrahert tre ganger med Et_2O . De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO_4 og konsentrert.

35

OmkrySTALLISERING fra heksaner ga **25** (560 mg, 54%) som hvite krystaller. $R_f=0,47$ på silicagel (30% etylacetat:heksaner); smp. 111-112° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 2895, 1455, 1292, 1138, 1038, 1014, 848; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (2H, dd, J=0,9, 0,9 Hz), 6,82 (2H, s), 5,92 (1H, d, J=1,5 Hz), 5,87 (1H, d, J=1,5 Hz), 5,62 (2H, s); ¹³C NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 144,3, 143,3, 103,9, 101,1, 82,4. HRMS beregnet for C₁₁H₈O₂ (M): 188,0473. Funnet: 188,0463.

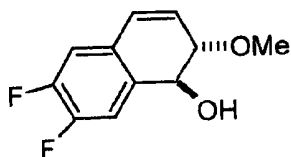
10



5,6-dibrom-4,7-dimetyl-1,4-epoksy-1,4-dihydronaftalen (26): Til tetrabrom-parazylen (2,1 g, 5,0 mmol) og furan (4 g, 58,8 mmol) i PhMe (55 ml) ved -78°C ble det dråpevis tilsatt BuLi (2,2 ml, 2,5M iheksaner, 5,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer ved -78°C og fikk oppvarmes til romtemperatur. Etter 3 timer ble MeOH (2 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble helt i vann. Det organiske lage ble separert og det vandige laget ekstrahert tre ganger med Et₂O. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert.

Flashkromatografi på silicagel ga **26** (185 mg, 50%) som et hvitt fast stoff. Spektraldataene korrelerer godt med literaturverdiene.²²

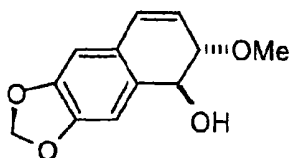
25



(1S,2S)-6,7-difluor-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (27): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (2,5 mg, 0,005 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (5,4 mg, 0,010 mmol) og **24** (72 mg, 0,040) fulgt av tilsetning av THF (1,0 ml) og metanol (1,0 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Oppløsningsmidlene ble deretter fjernet i vakuu. Det resulterende faste stoffet ble renet ved flashkromatografi (20% etylacetat i heksaner) og dette ga **27** som et hvitt krystallinsk fast stoff (74,9 mg, 88%). ee ble beregnet til å være 96,4% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstiden i 4% isopropanol i heksaner var 8,9 min og 10,1 min (major). $R_f=0,27$ på silicagel (30% etylacetat:heksaner); smp. 129-131° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=+134,4^\circ$ (c=9,3, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3269

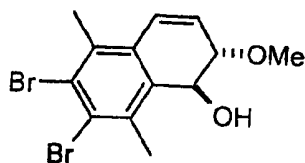
(bf), 2937 (w), 1597 (m), 1503 (s), 1306 (s), 1103 (s), 893 (s); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (1H, ddd, $J^{\text{H-F}}=10,8, 7,8$ Hz, $J^{\text{H-H}}=0,6$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J^{\text{H-F}}=10,9, 7,8$ Hz), 6,31 (1H, dd, $J=10,0, 2,0$ Hz), 6,05 (1H, dd, $J=10,0, 2,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 4,05 (1H, ddd, $J=11,0, 2,0, 2,0$ Hz), 3,49 (3H, s), 2,94 (1H, d, $J=2,2$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 151,0 (d, $J^{\text{H-F}}=12,5$ Hz), 148,5 (dd, $J^{\text{H-F}}=12,5, 2,9$ Hz), 133,2 (dd, $J^{\text{H-F}}=5,2, 3,6$ Hz), 128,9 (dd, $J^{\text{H-F}}=6,6, 4,4$ Hz), 128,0 (d, $J^{\text{H-F}}=2,2$ Hz), 126,5 (dd, $J^{\text{H-F}}=2,2, 1,5$ Hz), 115,1 (d, $J^{\text{H-F}}=18,3$ Hz), 114,8 (d, $J^{\text{H-F}}=19,8$ Hz), 82,3, 72,0, 57,0. HRMS beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{F}_2$ (M^+): 212,0649. Funnet: 212,0658.

10



15 **(1S,2S)-6-metoksy-5,6-dihydro-nafto[2,3][1,3]dioksol-5-ol (28)**: Til en flammeterket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **25** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,0 ml) og metanol (1,0 ml) og oppvarming til tilbakeløp i 30 minutter. Oppløsningsmidlene ble deretter fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble rensed ved
20 flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **28** som et hvitt krystallinsk fast stoff (127,5 mg, 90%). ee ble bestemt til å være 95% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 19,2 min (major) og 22,6 min. $R_f=0,24$ på silica (30% etylacetat:heksaner); smp. 117-119° (Et_2O); $[\alpha]_D^{25}=+298,7^\circ$ ($c=11,1$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3248 (br), 2926 (s),
25 1600 (m), 1483 (s), 1260 (s), 1113 (s), 941 (s), 876 (s); ^1H NMR (400 MHz, aceton-d) δ 7,06 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,35 (1H, dd, $J=10,0, 2,0$ Hz), 5,94 (2H, dd, $J=9,8, 1,0$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J=10,+, 2,5$ Hz), 4,72 (1H, dt, $J=9,9$ Hz), 4,02 (1H, dt, $J=10,3, 2,2$ Hz), 3,48 (3H, s), 2,87 (1H, d, $J=13,2$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, aceton-d) δ 147,8, 147,6, 133,0, 128,1, 127,2, 127,2, 107,5, 107,5, 101,9, 82,1, 73,0, 57,0. HRMS beregnet for
30 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M^+): 220,0736. Funnet: 220,0684.

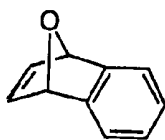
35



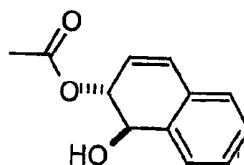
(1S,2S)-6,7-dibrom-2-metoksy-5,8-dimetyl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (29): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,5 mg, 0,0029 mmol), (R)-(S)-PPF- P^tBu_2 (3,2 mg, 0,0059 mmol) og **26** (195 mg, 0,59 mmol) fulgt av tilsetning av trifluormetanol (1,0 ml) og metanol (1,0 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbake-
 5 løp i 20 timer. Oppløsningsmidlene ble deretter fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble rensset ved flashkromatografi (50% etylacetat i heksaner) hvilket ga **29** som et hvitt krystallinsk fast stoff (171,6 mg, 79%). ee ble bestemt til å være 97% ved bruk av HPLC-analyse på en CHRIRALCEL OD kolonne, $\lambda=486$ nm. Rentensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 16,8 min (major) og 19,3 min. $R_f=0,39$ på silicagel
 10 (50% etylacetat:heksaner); smp. 114-116° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=-197,1^\circ$ (c=10,0, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3349 (s), 2901 (m), 1700 (w), 1532 (s), 1404 (m), 1258 (m), 1801 (s), 936 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96-6,93 (1H, m), 6,23-6,19 (1H, m), 4,89 (1H, s), 3,96-3,90 (1H, m), 3,38-3,35 (3H, m), 2,61-2,57 (3H, m), 2,54 (3H, s), 1,82-1,54 (1H, m); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 137,3, 134,4, 133,2, 129,7, 129,5, 129,0, 128,1,
 15 125,3, 75,3, 66,6, 56,6, 21,0, 20,6. HRMS beregnet for C₁₃H₁₆O₂Br₂ (M⁺): 361,9518. Funnet: 361,9335.

Eksempel 4: Forbindelser dannet fra reaksjoner som involverer karboksylatnukleofiler

20



1



2

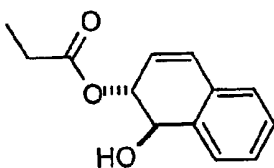
25

(1R*,2R*)-edikksyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester (2): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,008 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol), **1** (50 mg, 1,39 mmol) og natriumacetat (142 mg, 1,74 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2 ml) og trietylamin hydroklorid (239 mg, 1,74 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum. Dem resulterende blanding ble rensset ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **2** som et krystallinsk fast stoff (41 mg, 63%). $R_f=0,26$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner; smp. 67-68° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,53 (1H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 7,10-7,08 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J=3,9, 1,3 Hz), 5,85 (1H, dd, J=9,9, 3,1 Hz), 5,59 (1H, ddd, J=9,0, 2,8, 1,9 Hz), 4,92 (1H, d, J=9,0 Hz),

35

2,64 (1H, s), 2,12 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 135,2, 131,5, 129,5, 128,3, 126,7, 126,0, 125,4, 75,3, 71,7, 21,2. HRMS beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (M^+): 204,0786. Funnet: 204,0791.

5

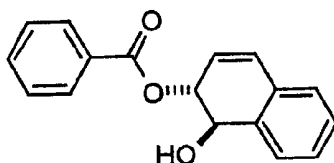


3

10

(1R*, 2R*)-propionsyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl etster (e): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,0087 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol) og **1** (50 mg, 0,347 mmol) fulgt av tilsetting va THF (2,5 ml), trietylamin (242 μl , 1,735 mmol) pg propionsyre (130 μl , 1,735 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum. Den resulterende blanding ble rensed ved flashkromatografi (20% etylacetat i heksaner) og dette **3** som et hvitt krystallinsk fast stoff (50 mg, 66%). $R_f=0,24$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. 55-56° (Et_2O); IR (KBr, cm^{-1}) 3491 (br), 3048 (w), 2984 (w), 2984 (w), 1739 (s), 1454 (m), 1363 (s), 1182 (s), 1083 (m). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55-7,52 (1H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,50 (1H, dd, $J=10,0, 2,0$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=12,8, 2,8$ Hz), 5,61 (1H, ddd, $J=9,2, 2,8, 2,0$ Hz), 4,93 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 2,40 (2H, qd, $J=7,6, 1,2$ Hz), 1,16 (3H, t, $J=7,6$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 174,8, 135,3, 131,5, 129,4, 128,3, 128,3, 126,7, 125,9, 75,2, 71,9, 27,7, 9,0. HRMS beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+): 218,0943. Funnet 218,0938.

30

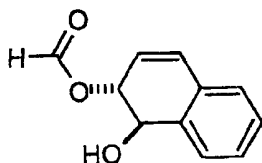


4

(1R, 2R)-benzoesyre 1-jydroksy-1,2-dihydronaftalen-2-yl-ester (4): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,0087 mmol), (R)-(S)-BPPFA (9,6 mg, 0,017 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetting av THF (4 ml), trietylamin (483 μl , 3,47 mmol) og benzoisyre (424 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 6 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum.

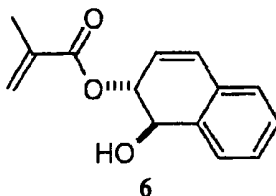
35

Den resulterende ble rensset ved flashkromatografi (20% etylacetat i heksaner) og dette ga **4** som et hvitt krystallinsk fast stoff (129 mg, 70%). ee ble bestemt til å være 76% ved HPLC-analyse på en CHIRACEL OD kolonne, 10% isopropanol i heksaner, $\lambda=254$ nm. Retensjonstider var 10,0 min (major) og 12,9 min. $R_f=0,3$ på silicagel (10% etylacetat:heksaner); smp. 107-109° (Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=-298,4^\circ$ (c=11,3, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3619 (br), 3071 (w), 2977 (w), 1724 (s), 1451 (m), 1324 (m), 1265 (s), 1110 (s).
 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,34-7,23 (2H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=10,0 Hz), 5,97 (1H, dd, J=9,8, 2,9 Hz), 5,86 (1H, ddd, J=9,8, 2,0, 2,0 Hz), 5,11 (1H, d, J=9,0 Hz), 2,84 (1H, s);
 10 ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 135,3, 133,3, 131,6, 129,9, 129,8, 129,7, 128,4, 128,4, 128,4, 126,8, 126,1, 125,5, 76,1, 71,9. HRMS beregnet for C₁₇H₁₄O₃ (M⁺): 266,0943. Funnet: 266,0938.



5

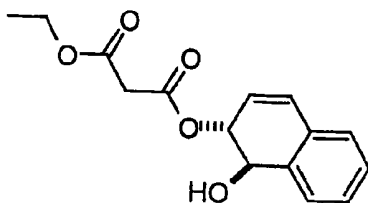
(1R*, 2R*)-maursyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester (5): Til en
 20 flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,0087 mmol)
 ;DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol), **1** (100 mg, 0,694 mmol), og ammoniumformiat (219 mg,
 3,47 mmol), fulgt av tilsetning av THF (5 ml). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp
 i 3 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum. Den resulterende blanding ble
 rensset ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **5** av et hvitt
 25 krystallinsk fast stoff (84 mg, 64%). $R_f=0,25$ på silicagel (30% etylacetat:heksaner);
 smp. 133-135° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 3146 (br), 2935 (w), 1720 (s), 1482 (w), 1186 (s),
 1049 (m), 968 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,52-7,50
 (1H, m), 7,29-7,27 (2H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J=9,6, 1,6 Hz), 5,88 (1H,
 dd, J=9,6, 2,8 Hz), 5,71-5,68 (1H, m), 4,96 (1H, d, J=8,8 Hz), 2,8 (1H, s); ¹³C NMR
 30 (400 MHz, CDCl₃) δ 160,9, 134,8, 131,4, 130,0, 128,5, 126,9, 126,1, 124,6, 74,8, 71,4.
 HRMS beregnet for C₁₁H₁₀O₃ (M⁺): 190,0630. Funnet: 190,0625.



6

35

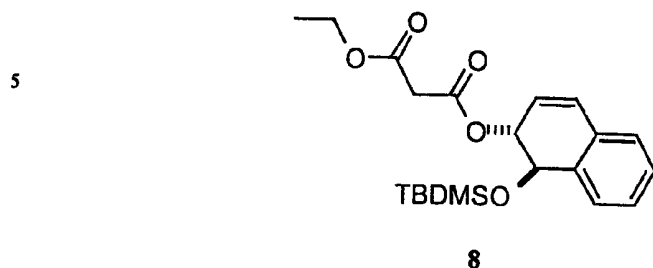
(1R*,2R*)-metyl akrylsyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-ylester (6): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,0087 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol) og **1** (50 mg, 0,347 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) trietylamin (242 μl , 1,735 mmol) og metakrylsyre (147 μl , 1,735 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuu. Den resulterende blanding ble rensed ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **6** som et hvitt krystallinsk fast stoff (50 mg, 63%). $R_f=0,34$ på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. 80-82° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 3450 (br), 3030 (w), 2928 (w), 1722 (s), 1637 (m), 1454 (m), 1289 (m), 1163 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,55 (1H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 7,10-7,09 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,9, 1,9 Hz), 6,15 (1H, s), 5,87 (1H, dd, J=9,9, 3,0 Hz), 5,67 (1H, ddd, J=9,3, 2,1, 2,1 Hz), 5,61 (1H, s), 5,01 (1H, dd, J=9,0, 5,7 Hz), 2,74 (1H, d, J=6,1 Hz) 1,96 (3H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 167,6, 135,9, 135,3, 131,5, 129,4, 128,3, 128,2, 126,6, 126,4, 125,8, 125,5, 75,9, 71,9, 18,3. HRMS beregnet for C₁₄H₁₂O₂ (M⁺-H₂O): 212,0837. Funnet: 212,0831.



7

(1R*, 2R*)-malonsyre etylester (1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester (7): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (8,6 mg, 0,017 mmol) DPPF (19,2 mg, 0,035 mmol), **1** (200 mg, 1,39 mmol), etyl malonat kaliumsalt (590 mg, 3,47 mmol) og trietylamin hydroklorid (478 mg, 3,47 mmol) fulgt av tilsetning av THF (8 ml). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuu. Den resulterende blanding ble rensed ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **7** som en fargeløs olje (300mg, 79%). $R_f=0,29$ på silicagel (30% etylacetat:heksaner); IR (KBr, cm⁻¹) 3470 (br), 2983 (w), 1731 (s), 1453 (w), 1370 (m), 1150 (s), 1031 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,54 (1H, m), 7,27-7,21 (2H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J=9,9, 2,1 Hz), 5,83 (1H, dd, J=9,7, 2,8 Hz), 5,70 (1H, ddd, J=9,7, 2,5, 2,2 Hz), 4,97 (1H, d, J=9,5 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,43 (2H, dd, J=23,6, 15,9 Hz), 3,21 (1H, s), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 167,1, 135,0, 131,5, 129,6, 128,3, 128,1, 126,6,

125,6, 125,1, 77,0, 71,6, 61,9, 41,6, 14,0. HRMS beregnet for $C_{15}H_{14}O_4$ ($M^+ - H_2O$): 258,0892. Funnet: 258,0899.

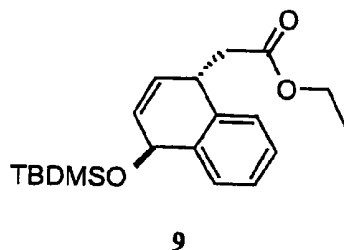


10

(1R*2R*)-malonsyre (1-tert-butyldimetylsiloksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester etylester (8): Til en tørket rundbundet kolbe ble 7 (270 mg, 0,98 mmol), imidazol (134, mg, 1,96 mmol), dimetylaminopyridin (6 mg, 0,05 mmol) oppløst i diklormetan (4 ml). Tert-butyldimetylsilyl kloridd (222 mg, 1,47 mmol) ble deretter tilsatt porsjonsvis og fikk reagere i 24 timer. Reaksjonen ble deretter stoppet med vann, og reaksjonsblandingene ekstrahert med diklormetan, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert i vakuum. Flashkromatografi (10% etylacetat i heksaner) ga en fargeløs olje 8 (343 mg, 90%). $R_f=0,48$ på silicagel (10% etylacetat:heksaner), IR (KBr, cm^{-1}) 2983 (w), 1731 (s), 1453 (w), 1370 (m), 1150 (s), 1031 (m); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,39 (1H, m), 7,24-7,22 (2H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 6,47 (1H, dd, $J=9,9, 1,8$ Hz), 5,83 (1H, dd, $J=9,7, 2,7$ Hz), 5,60 (1H, ddd, $J=9,3, 2,9, 2,0$ Hz), 5,00 (1H, dd, $J=9,3, 0,5$ Hz), 4,22-4,15 (2H, m), 3,40 (2H, dd, $J=19,6, 16,0$ Hz), 1,57 (1H, s), 1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (3H, s), 0,09 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 166,3, 166,2, 136,2, 132,1, 129,4, 128,0, 127,9, 126,5, 125,9, 125,7, 76,4, 71,6, 61,6, 41,7, 25,8, 18,1, 14,0, -4,3, -4,5. HRMS beregnet for $C_{17}H_{21}O_5Si$ ($M^+ - C_4H_9$): 333,1158. Funnet: 133,1149.

15
20
25

30

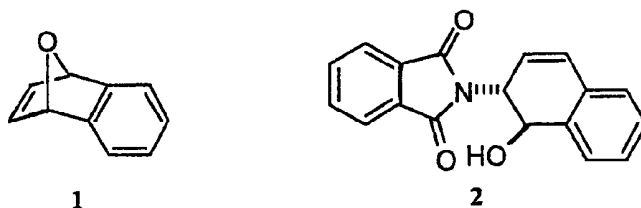


(1S*,2S*)-(4-tert-butyldimetylsiloksy-1,4-dihydro-naftalen-2-yl) edikksyre etylester (9): Til en tørket rundbundet kolbe, ble 8 (100 mg, 0,256 mmol) oppløst i THF (4 ml). Kalium hydrid (11,3, mg, 0,28 mmol) ble deretter tilsatt porsjonsvis og fikk reagere i tem minutter ved romtemperatur. Trifenylfosfin (34,1 mg, 0,13 mmol)

35

ble deretter tilsatt fulgt av Pd(PP₃)₄ (14,8 mg, 0,013 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i to timer. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende oljen renset ved flashkromatografi (5% etylacetat i heksaner) hvilket ga **9** som en fargeløs olje (54 mg, 61%). R_f=0,27 på silicagel (5% etylacetat:heksaner); IR (KBr, cm⁻¹) 3036 (w), 2956 (s), 1735 (s), 1472 (m), 1257 (s), 1077 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (1H, m), 7,30-7,23 (3H, m), 6,09 (1H, ddd, J=2,4, 4,6, 10,2 Hz), 6,02 (1H, ddd, J=10,2, 2,0, 0,5 Hz), 5,22-5,21 (1H, m), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J=15,7, 5,7 Hz), 2,39 (1H, dd, J=15,2, 9,0 Hz), 1,25 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,98 (9H, s), 0,21 (3H, s), 0,15 (3H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 171,7, 138,3, 136,1, 131,8, 128,2, 1272,2, 127,0, 126,9, 126,6, 65,3, 60,5, 42,7, 36,5, 25,9, 18,2, 14,2, -4,2, -4,5. HRMS beregnet for C₁₈H₂₁O₅Si (M⁺-C₄H₉): 289,1260. Funnet: 289,1257.

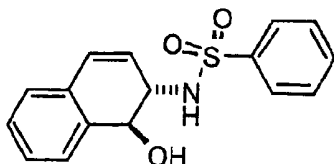
Eksempel 5: Forbindelser dannet i reaksjoner som involverer nitrogennukleofiler



(1R,2R)-2-(1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)-isoindol-1,3-dion (2): Til en flammetørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (5,4 mg, 0,011 mmol); (R)-(S)-BPPRA (12,2 mg, 0,022 mmol), ptalamid (510 mg, 3,47 mmol) og **1** (100 mg, 0,69 mmol). THF (4 ml) ble deretter tilsatt fulgt av oppvarming til 80°C i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i vann og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De organiske lagene ble kombinert og vasket med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renest ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **2** som et hvitt krystallinsk fast stoff (103,5 mg, 52%). ee ble bestemt til å være 74% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Rentensjonstider i 10% isopropanol i heksaner var 21,1 min (major) og 29,1 min. R_f=0,36 på silicagel (30% etylacetat:heksaner); smp. 175-176° (dekomp.) [α]_D²⁵=-6,1° (c=12,9, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3536 (br), 3067 (w), 2921 (w), 1772 (m), 1693 (s), 1388 (s), 1084 (m), 955 (m), 719 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,75 (2H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 7,57-7,55 (1H, m), 7,26-7,22 (2H, m), 7,09-7,07 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,7, 2,7 Hz), 5,84 (1H, ddd, J=9,7, 2,7, 2,2 Hz), 5,48 (1H, d, J=12,8 Hz), 5,12 (1H, ddd, J=12,8, 2,5, 2,4 Hz), 2,82 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 168,6, 137,3, 134,2, 132,6, 132,1, 128,7, 128,2, 128,1, 126,9, 126,5, 124,4, 123,5, 70,9, 55,3. HRMS beregnet for C₁₈H₁₁NO₂ (M⁺-H₂O): 273,2939. Funnet: 273,0793.

5



3

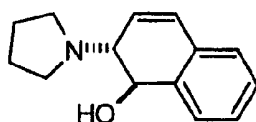
10 **(1S,2S)-N-(1-hydroxy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)-benzen sulfonamid (3):** Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,0087 mmol), (2)-(4)-PPF-P^tBu₂ (9,4 mg, 0,0173 mmol), bensensulfonamid (545 mg, 3,47 mmol) og **1** (100 mg, 0,69 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av oppvarming til 80°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble så helt i vann og ekstrahert tre ganger med etylacetat.

15 De organiske lagene ble kombinert, vasket med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renset ved flashkromatografi (30% etylacetat i eksaner) og dette ga **3** som et hvitt krystallinsk fast stoff (223 mg, 96%). ee ble bestemt til å være 95% ved Mosher's esterdannelse og HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 10% isopronaol i heksaner

20 var 26,6 min (major) og 39,4 min. R_f=0,22 på silicagel (30% etylacetat:heksaner); smp. 128-130° (dekom.); [α]_D²⁵=70° (c=8,3, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3462 (br), 3200 (m), 2956 (w), 1447 (m), 1329 (m), 1329 (m), 1164 (s), 1093 (m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,90 (2H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,54-7,50 (2H, m), 7,47-7,45 (1H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 6,40 (1H, dd, J=9,7, 1,7 Hz), 5,55 (1H, dd, J=9,7, 3,1 Hz), 5,26 (1H,

25 s, 4,77 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,13-4,07 (1H, m), 2,91 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 140,2, 134,9, 132,9, 131,3, 129,5, 129,2, 128,4, 128,4, 127,1, 126,4, 126,0, 72,0, 56,3. HRMS beregnet for C₁₆H₁₅NO₃s (M⁺): 301,0773. Funnet: 301,0769.

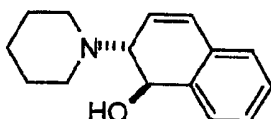
30



4

35 **(1R*,2R*)-2-pyrrolidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (4):** Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,009 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol), pyrrolidin (146 mg, 3,47 mmol), trietylamin hydroklorid (478 mg, 3,47 mmol) og **1** (125 mg, 0,865 mmol) fulgt av tilsetning av THF (3 ml) og oppvarming til

tilbakelep i 8 timer. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende blanding renses ved flashkromatografi (10% metanol i aceton) og dette ga 4 som et hvitt krystallinsk fast stoff (119 mg, 80%). $R_f=0,14$ på silicagel (10% metanol i aceton); smp. 97-98° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 3496 (br), 3035 (m), 2967 (s), 1454 (m), 1193 (s), 1117 (m), 1048 (s). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,29-7,21 (2H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,9, 2,4 Hz), 6,05 (1H, dd, J=9,9, 2,4 Hz), 4,83 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,66 (1H, ddd, J=11,3, 2,4, 2,4 Hz), 3,57 (1H, s), 2,81-2,79 (2H, m), 2,73-2,71 (1H, m), 1,84-1,80 (4H, m); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 136,9, 131,8, 129,6, 127,7, 127,3, 126,1, 125,4, 124,7, 69,8, 63,3, 48,7, 23,8. HRMS beregnet for C₁₄H₁₇NO (M⁺): 215,1310. Funnet: 215,1314.

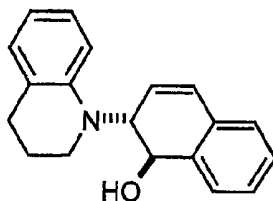


15

5

(1R*, 2R*)-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol: Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,0087 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,0173 mmol), piperidin hydroklorid (422 mg, 3,47 mmol), trietylamin (350 µl, 2,51 mmol) og 1 (100 mg, 0,69 mmol) fulgt av THF (3 ml) og oppvarming til 80°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum og renses ved flashkromatografi (50% etylacetat, 48% heksaner, 2% metanol) og dette ga 5 som et hvitt krystallinsk fast stoff (130 mg, 82%). $R_f=0,24$ på silicagel (50% etylacetat, 48% heksaner, 2% metanol); smp. 62-64° (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 3482 (br), 3036 (w), 2937 (s), 2853 (m), 1453 (s), 1193 (s), 1109 (s), 1046 (s). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,27-7,18 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J=6,9, 0,9 Hz), 6,49 (1H, dd, J=9,9, 2,6 Hz), 6,12 (1H, dd, J=9,9, 2,4 Hz), 4,87 (1H, d, J=12,2 Hz), 3,58 (1H, s), 3,47 (1H, ddd, J=12,2, 2,4, 2,4 Hz), 2,79-2,73 (2H, m), 2,48 (2H, m), 1,67-1,57 (4H, m), 1,56-1,46 (2H, m); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 137,4, 131,8, 128,8, 127,1, 125,9, 125,2, 124,4, 68,2, 67,6, 50,4, 26,5, 24,6. HRMS beregnet for C₁₅H₁₈NO (M⁺-H): 228,1388. Funnet: 228,1318.

35

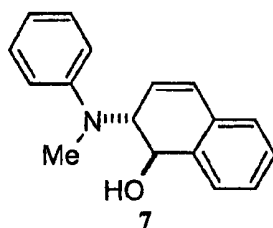


6

(1R,2R)-2-(3,4-dihydro-2H,kinolin-1-yl)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol:) Til en flammeterket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,0087 mmol), (R)-(S)-BPPFA (9,6 mg, 0,0173 mmol), tetrahydroisokinolin (231 mg, 1,735 mmol), 1 (60 mg, 0,416 mmol) og THF (2,5 ml) fulgt av oppvarming til tilbakesløp i 3 timer.

5 Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende oljen renses ved flashkromatografi (5% etylacetat i heksaner) og dette ga 6 som en fargeløs olje (114,1 mg, 98%). ee ble bestemt til å være 65% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=254 nm. Retensjonstider i 10% isopropanol i heksaner var 10,3 min (major) og 11,2 min. R_f=0,30 på silicagel (10% etylacetat:heksaner); [α]_D²⁵=-30,0° (c=13,8, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3588 (bf), 3037 (w), 2932 (w), 1601 (s), 1495 (m), 1190 (m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (1H, m), 7,31-7,29 (2H, m), 7,17-7,14 (1H,), 7,10-7,09 (1H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,94-6,93 (1H, m), 6,68-6,67 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=9,4, 2,2 Hz), 5,96 (1H, dd, J=9,9, 3,3 Hz), 5,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 4,78 (1H, ddd, J=8,8, 2,5, 2,5 Hz), 3,31-3,26 (1H, m), 3,14-3,08 (1H, m), 2,81-2,80 (2H, m), 2,30 (1H, s), 1,95-1,89 (2H, m); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 145,1, 136,5, 131,9, 129,7, 129,5, 128,0, 128,0, 128,0, 127,9, 127,0, 126,5, 125,9, 124,0, 116,8, 112,2, 69,5, 60,9, 44,1, 28,1, 22,5. HRMS beregnet for C₁₉H₁₉NO (M⁺): 277,1467. Funnet: 277,1463.

20



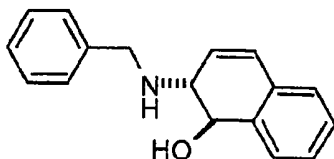
25 (1R,2R)-2-(metyl-fenyl-amino)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (7): Til en flammeterket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (3,5 mg, 0,007 mmol), (R)-(S)-BPPFA (7,7 mg, 0,014 mmol), N-metylanilin (372 mg, 3,47 mmol), 1 (105 mg, 0,728 mmol) og THF (3 ml) fulgt av oppvarming til tilbakesløp i 3 timer. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet i vakuum og den resulterende oljen renses ved flashkromatografi (5% etylacetat i heksaner) og dette ga 7 som et hvitt krystallinsk fast stoff (176,3 mg, 96%). ee ble bestemt til å være 74% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=254 nm. Retensjonstider i 10% isopropanol i heksaner var 11,1 min (major) og 13,3 min. R_f=0,41 på silicagel (20% etylacetat:heksaner); smp. 55-56° (Et₂O); [α]_D²⁵=50,4° (c=11,8, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3594 (br), 3037 (m), 2884 (m), 1596 (s), 1503 (s), 1463 (m), 1186 (m), 935 (m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,55 (1H, m), 7,31-7,26 (4H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 6,99-6,97 (2H, m), 6,84-6,81 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J=9,8, 2,6 Hz), 5,94 (1H, dd, J=9,7, 2,9 Hz), 5,11 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,76 (1H,

30

35

ddd, $J=9,7, 2,6, 2,6$ Hz), 2,85 (3H, s), 2,50 (1H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 150,1, 136,4, 131,9, 129,6, 129,2, 128,0, 127,8, 127,7, 126,4, 125,5, 118,0, 114,5, 70,0, 63,3, 33,3. HRMS beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ (M^+): 251,1310. Funnet: 251,1307.

5

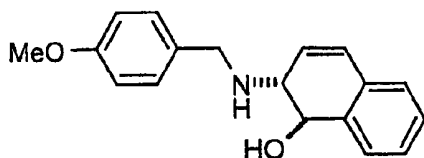


8

10

(1R*,2R*)-2-benzylamino-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (8): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,009 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol), benzylamin hydroklorid (279 mg, 1,74 mmol), trietylamin (242 μl , 1,74 mmol) og **1** (50 mg, 0,347 mmol) fulgt av tilsetning av THF (3 ml) og oppvarming til tilbakesløp i 3 dager. Oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum og den resulterende blanding renses ved flashkromatografi (50% etylacetat i heksaner) og dette ga **8** som et hvitt krystallinsk fast stoff (26,9 mg, 31%). $R_f=0,44$ på silicagel (50% etylacetat, 48% heksaner, 2% metanol); smp. 115-117° (dekomp.) (Et_2O); IR (KBr, cm^{-1}) 3528 (bf), 3030 (w), 2849 (w), 1455 (s), 1190 (m), 1112 (m), 1048 (m). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,45 (1H, m), 7,29-7,24 (4H, m), 7,24-7,17 (3H, m), 7,02-7,01 (1H, m), 6,41 (1H, dd, $J=9,7, 2,0$ Hz), 6,00 (1H, dd, $J=9,7, 2,5$ Hz), 4,64 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 3,94 (1H, AB, $J=13,0$ Hz), 3,75 (1H, AB, $J=13,0$ Hz), 3,42 (1H, ddd, $J=11,0, 2,4, 2,4$ Hz), 2,44 (1H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 139,8, 136,6, 132,1, 128,8, 128,5, 128,2, 127,9, 127,8, 127,6, 127,2, 126,1, 124,9, 72,1, 59,7, 50,7. HRMS beregnet til $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ (M^+):251,1310. Funnet: 251,1316.

25



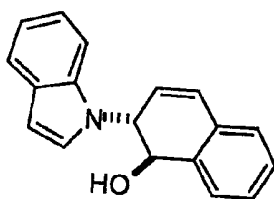
30

9

(1R*,2R*)-2-(4-metoksy-benzylamino)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (9): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,3 mg, 0,009 mmol), DPPF (9,6 mg, 0,017 mmol), p-metoksybenzylamin (238 mg, 1,74 mmol), trietylamin hydroklorid (239 mg, 1,74 mmol) og **1** (50 mg, 0,728 mmol) fulgt av tilsetning av THF (3 ml) og oppvarming til tilbakesløp i 3 dager. Oppløsningsmiddelet ble deretter fjernet i

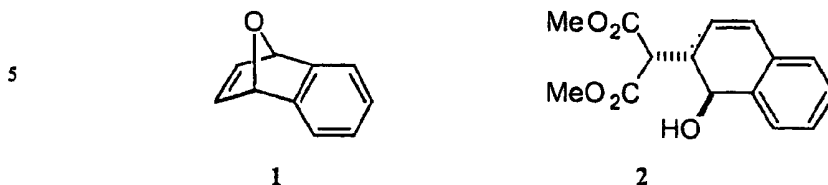
35

vakuum og den resulterende blanding renses ved flashkromatografi (50% etylacetat i heksaner) og dette ga **9** som et hvitt krystallinsk fast stoff (43 mg, 44%). $R_f=0,27$ på silicagel (50% etylacetat, 48% heksaner, 2% metanol); smp. 96-98° (dekomp.) (Et₂O); IR (KBr, cm⁻¹) 3528 (br), 3033 (w), 2835 (m), 1612 (m), 1512 (s), 1455 (m), 1248 (s), 1040 (m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,50 (1H, m), 7,26-7,22 (4H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 6,85 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J=9,7, 2,0 Hz), 6,05 (1H, dd, J=9,9, 2,6 Hz), 4,68 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,95 (1H, d, J=12,9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,75 (1H, d, J=2,9 Hz), 3,46 (1H, ddd, J=11,0, 2,4, 2,4 Hz), 3,0-2,0 (2H, s (bf)); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 158,7, 136,7, 132,1, 131,9, 129,4, 128,9, 127,9, 127,7, 127,5, 126,0, 124,9, 113,9, 72,1, 59,6, 55,2, 50,1. HRMS beregnet til C₁₈H₁₉NO₂ (M⁺):281,1416. Funnet: 281,1403.



10

(1R,2R)-2-indol-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (10): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (4,3 mg, 0,009 mmol); (R)-(S)-BPPRA (9,6 mg, 0,017 mmol), indol (407 mg, 3,47 mmol) og **1** (100mg, 0,69 mmol). THF (4ml) ble deretter tilsatt, fulgt av oppvarming til 80°C i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum. Den resulterende oljen ble renses ved flashkromatografi (30% etylacetat i heksaner) og dette ga **10** som en fargeløs olje (147 mg, 81%). ee ble bestemt til å være 79% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ =254 nm. Retensjonstider i 10% isopropanol i heksaner var 28,5 min (major) og 30,1 min. $R_f=0,26$ på silicagel (30%etylacetat:heksaner); $[\alpha]_D^{25}=-46,7^\circ$ (c=11,3, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3485 (br), 3059 (m), 1592 (m), 1455 (s), 1414 (s), 1245 (m), 1091 (m), 908 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,34-7,19 (6H, m), 6,85 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,69 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 6,20 (1H, dd, J=9,5, 3,8 Hz), 5,06 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,12-4,08 (1Hm, m), 2,35 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 136,5, 135,9, 132,5, 130,1, 128,0, 127,7, 126,9, 126,5, 126,4, 126,2, 122,6, 122,0, 119,3, 119,2, 113,9, 111,4, 72,7, 41,0. HRMS beregnet til C₁₉H₁₅NO (M⁺): 261,1154. Funnet: 261,1141.

Eksempel 6: Forbindelser dannet i reaksjoner som involverer karbonnukleofiler**(1S*,2R*)-2-(hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)malonsyre dimetyl ester (2):**

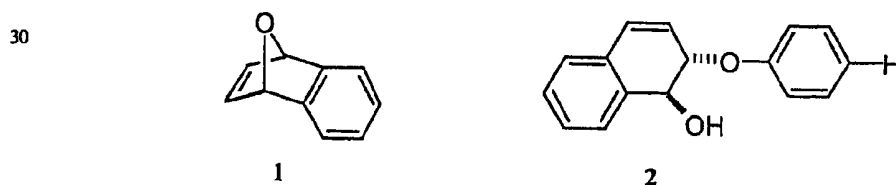
Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (8,6 mg, 0,0174 mmol), DPPF (19,2 mg, 0,0347 mmol), dimetyl malonat (137 mg, 1,041 mmol) og 1 (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (1,5 ml) og oppvarming til 80°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i vann og ekstrahert tre ganger med

15 etylacetat. De organiske lagene ble kombinert og vasket med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert i vakuum. Den resulterende oljen ble renset ved flash-kromatografi (20% etylacetat i heksaner deretter øket til 50% etylacetat i heksaner) og dette ga 2 som en fargeløs olje som krystalliserte ved henstand (124,3 mg, 65%).

R_f=0,27 på silicagel (50%etylacetat:heksaner); smp. 65-67° (Et₂O); IR (ren, cm⁻¹) 3490 (br), 3024 (m), 2954 (s), 1744 (s), 1436 (s), 1159 (s), 1026 (s), 913 (m), 783 (s); ¹H

20 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (1H, m), 7,30-7,24 (2H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=9,7, 1,5 Hz), 5,97 (1H, dd, J=9,7, 4,2 Hz), 4,70 (1H, dd, J=6,2, 6,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,52 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,37-3,35 (1H, m), 2,09 (1H, d, J=6,2 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 168,6, 168,3, 135,4, 131,9, 128,3, 128,1, 126,8,

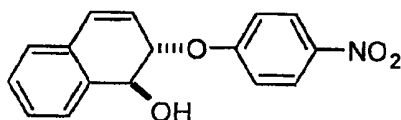
25 126,7, 70,3, 52,6, 52,6, 52,5, 42,3. HRMS beregnet for C₁₅H₁₆O₅ (M⁺): 276, 0998. Funnet: 276,0104.

Eksempel 7: Forbindelser danner i reaksjoner som involverer fenolnukleofiler

35 **(1S,2S)-2-fenoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (2):** Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg,

0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol). THF (2 ml) og fenol (327 mg, 3,47 mmol) ble deretter tilsatt fulgt av oppvarming til 80°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i eter og vasket tre ganger med 5% vandig NaOH. De vandige lagene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med eter. De organiske lagene ble kombinert, vasket med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble rensed ved flashkromatografi (20% etylacetat i heksaner) og dette ga **2** som et hvitt krystallinsk fast stoff (130,7 mg, 83%). ee ble bestemt til å være 99,2% ved bruk av HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 15,2 (major) og 17,8 min. F_r = 0,26 på silicagel (10%etylacetat:heksaner); smp. 109-110°C (Et₂O); [α]_D²⁵ = +204,7° (c=10,1, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3337 (br), 3029 (w), 2866 (w), 1600 (m), 1496 (s), 1249 (s), 1062 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,63 (1H, m), 7,33-7,25 (4H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 7,01-6,95 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J=9,9, 1,6 Hz), 6,02 (1H, dd, J=9,9, 2,2 Hz), 5,19 (1H, d, J=10,4 Hz), 5,11 (1H, ddd, J=10,4, 2,0, 2,0 Hz), 2,66 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 157,4, 135,5, 131,9, 129,7, 129,0, 128,2, 128,0, 126,4, 126,1, 125,2, 121,5, 115,9, 79,1, 72,4. HRMS beregnet for C₁₆H₁₄O₂ (M⁺): 238,0994. Funnet: 238,0984.

20

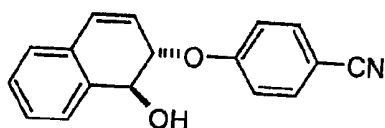


3

(1S,2S)-2-(4-nitrofenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (3): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-nitrofenol (483 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 45 minutter, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinderte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vandig natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble rensed ved flashkromatografi på silicagel (30% etylacetat i heksaner) og dette et hvitt krystallinsk fast stoff **3** (184 mg, 94%). ee ble bestemt til å være 97% ved dannelse av Mosher's ester. F_r = 0,43 på silica (30%etylacetat:heksaner); smp. 123-125°C (dekomp.) [α]_D²⁵ = -169,9° (c=11,3, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3351 (br), 3113 (w), 3071 (w), 2884 (w), 2843 (w), 1591 (s), 1503 (s), 1342 (s), 1295 (m), 110

35

(m), 896 (w); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 7,62-7,60 (1H, m), 7,31-7,29 (2H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 6,99 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 6,57 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,94 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,20 (2H, s), 2,61 (1H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 162,6, 141,8, 135,0, 131,5, 130,2, 128,5, 128,4, 126,8, 126,0, 125,5, 124,5, 124,1, 115,4, 79,6, 72,0.

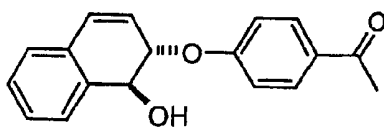


10

4

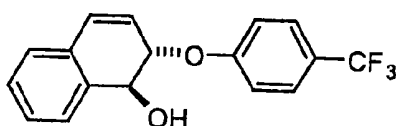
(1S,2S)-2-(4-cyanofenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (4): Til en flammestørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 (3,8 mg, 0,0069 mmol) og 1 (100 mg, 0,694) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-cyanofenol (413 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 5 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natrium hydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyl eter. De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Opppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum og dette ga et fast stoff som ble rensert ved flashkromatografi på silicagel (30 etylacetat i heksaner) og dette ga et hvitt krystallinsk fast stoff 4 (160 mg, 88%). ee ble bestemt til å være 97% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=256$ nm. Retensjonstider i 3% isopropanol i heksaner var 35,3 min og 37,7 min (major). $F_r=0,40$ på silica (30% etylacetat i heksan); smp. $140-141^\circ\text{C}$ (Et_2O); $[\alpha]_D^{25}=-+182,3^\circ$ ($c=11,2$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3303 (b) 3050 (w) 2210 (m) 1598 (s) 1503 (s) 1238 (s) 1025 (m) 859 (m) 778 (m); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62-7,57 (3H, m), 7,33-7,27 (3H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 6,56 (1H, dd, $J=1,4, 9,7$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J=1,4, 9,7$ Hz), 5,20-5,13 (2H, m), 2,25 (1H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 160,8, 135,0, 134,2, 131,5, 130,0, 128,5, 128,3, 126,7, 125,4, 124,4, 119,0, 116,2, 104,6, 79,2, 72,0. HRMS beregnet for $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ON}$): 245,0841. Funnet: 245,0845.

35



5

(1*S*,2*S*)-2-(4-akylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (**5**): Til en flammestørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-hydroksyacetonfenon (472 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 2,5 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet ved vakuum hvilket ga et fast stoff som ble renset ved flashkromatografi på silicagel (30% etylacetat i heksaner) og dette ga et hvitt krystallinsk fast stoff **5** (177 mg, 91%). ee ble bestemt til å være >99% ved dannelselse av Mosher's ester; R_f=0,28 på silica (30% etylacetat i heksaner); smp. 124-126°C C (Et₂O); [α]_D²⁵=+153° (c=9,8, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3367 (b), 3069 (w), 2916 (s), 1668 (s), 1601 (s), 1265 (s), 1053 (m), 835 (m), 779 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,34-7,27 (2H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 6,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,99 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,21 (2H, s), 2,85 (1H, s), 2,56 (3H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 196,8, 161,4, 135,3, 131,7, 130,7, 130,6, 129,6, 128,3, 128,1, 126,6, 125,4, 125,0, 115,2, 79,0, 72,0, 26,3. HRMS beregnet for (M-H₂O)⁺ (C₁₈H₁₄O₂): 262,0994. Funnet: 262,0989.

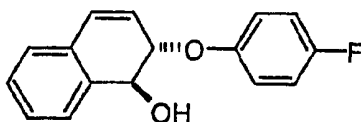


6

(1*S*,2*S*)-2-(f-trifluormetylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol(**6**): Til en flammestørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-trifluormetylfenyl (563 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 8 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble renset ved flashkromatografi på silicagel (10% etylacetat i heksaner) og dette ga et hvitt krystallinsk fast stoff **6** (184 mg, 87%). ee ble bestemt til å være 95% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm.

Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 14,8 min og 17,3 min (major). $R_f=0,46$ på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 118-119°C C (Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = +178^\circ$ (c=9,6, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3360 (br), 3061 (s), 2874 (s), 1617 (m), 1518 (m), 1326 (s), 1103 (s), 1051 (m), 839 (m), 782 (m), 745 (w); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,54 (1H, m), 7,55 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33-7,24 (2H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 7,01 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,55 (1H, dd, J=1,6, 9,9 Hz), 5,97 (1H, dd, J=2,0, 9,9 Hz), 5,21-5,13 (2H, m), 2,47 (1H, d, J=3,6 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 159,9, 135,2, 131,7, 129,6, 128,4, 128,2, 127,1 (a, J^{C-F}=3,6 Hz), 126,6, 125,4, 124,9, 123,4, (d, J^{C-F}=33,0 Hz), 115,6, 79,1, 72,1. HRMS beregnet for (M⁺) (C₁₇H₁₃O₂F₃): 306,0868.

10 Funnet: 306,0852.



15

7

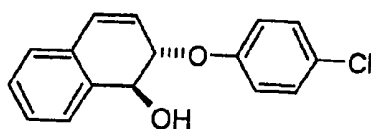
(1S,2S)-2-(4-fluorfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (7): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,0069 mmol) og 1 (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-fluorfenol (389 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 5 tiemr, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum og dette ga et fast stoff som ble rensert ved flashkromatografi på silicagel (10% etylacetat i heksaner) hvilket ga et hvitt krystallinsk fast stoff 7 (163 mg, 92%). ee ble bestemt til å være 97% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm.

Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 28,1 min (major) og 29,5 min. $R_f=0,39$ på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 127-129°C C (Et₂O); $[\alpha]_D^{25} = +216^\circ$ (c=9,5, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3309 (b), 3071 (w), 2864 (w), 1504 (s), 1284 (m), 1052 (s), 781 (s), 692 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (1H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 7,12-7,10 (1H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J=2,1, 9,9 Hz), 5,98 (1H, dd, J=2,2, 9,9 Hz), 5,15 (1H, dd, J=3,6, 10,0 Hz), 5,01 (1H, ddd, J=2,1, 2,1, 10,1 Hz), 2,54 (1H, d, J=3,8 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 157,6 (d, J^{C-F}=239 Hz), 156,4, 153,4, 135,4, 131,8, 129,1, 128,2, 126,5, 125,7, 125,2, 117,5 (d, J^{C-F}=8 Hz),

30

35

116,1 (d, $J^{C-F}=23,5$ Hz); HRMS beregnet for (M^+) ($C_{16}H_{13}O_2F$): 256,0810. Funnet: 256,0911.

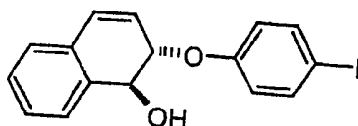


8

10 **(1S,2S)-2-(4-klorfenoksy)-1,2,-dihydro-naftalen-1-ol (8):** Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[Rh(COD)Cl]_2$ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-klorfenol (446 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 6 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natrium-

15 hydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyl eter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble rensert ved flashkromatografi på silicagel (5% etylacetat i heksaner) og dette ga et hvitt krystallinsk fast stoff **8** (169 mg, 89%). ee ble bestemt til

20 å være 92% ved dannelsen av Mosher's ester. $R_f=0,47$ på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 125-125,5°C (Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=+150^\circ$ (c=10,6 CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹) 3302 (br), 3064 (s), 2874 (w), 1590 (m), 1489 (s), 1362 (w), 1230 (s), 1052 (m), 890 (w), 846 (m), 778 (s), 663 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,64 (1H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,91 (1H, ddd, J=2,0, 2,0, 8,9 Hz), 6,55 (1H, dd, J=1,8, 9,9 Hz), 5,99 (1H, dd, J=2,2, 9,9 Hz), 5,19 (1H, dd, J=3,8, 10,0 Hz), 5,07 (1H, ddd, J=2,0, 2,0, 10,1 Hz), 2,56 (1H, d, J=4,0 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 155,8, 135,2, 131,7, 129,5, 129,3, 128,2, 128,1, 126,5, 126,2, 125,3, 125,2, 116,9, 79,2, 72,1. HRMS beregnet for ($M-H_2O$)⁺ ($C_{16}H_{11}OCl$): 254,0498. Funnet: 254, 0499.

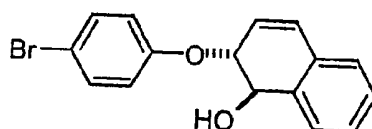


9

35 **(1S,2S)-2-(4-jodfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (9):** Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[Rh(COD)Cl]_2$ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2

(3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-jodfenol (763 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 12 timer, deretter helt i etyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum, hvilket ga et fast stoff som ble renst ved flashkromatografi på silicagel (10% etylacetat i heksaner) som et hvitt krystallinsk fast stoff **9** (193 mg, 73%). ee ble bestemt ved deiodering av **9** (40 mg, 0,11 mmol) ved omsetning med t-BuLi (0,32 ml, 1,7M) i dietyleter (2 ml) ved -78°C fulgt av at reaksjonen ble stoppet med isopropanol. Ekstraksjon med eter fra vann, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og fjerning av oppløsningsmidlene i vakuum ga et hvitt krystallinsk fast stoff (24 mg, 92%). ee ble bestemt til å være 98% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=256$ nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 15,2 min (major) og 17,9 min; $R_f=0,44$ på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 160-162°C (Et₂O); $[\alpha]_D^{25}=-+107^\circ$ (c=9,7, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3264 (br), 3050 (w), 2926 (w), 2843 (w), 1581 (m), 1485 (s), 1388 (w), 1279 (m), 1246 (s), 1046 (m), 824 (m), 780 (m), 571 (w); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (1H, m), 7,58-7,55 (2H, m), 7,30-7,27 (2H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,73 (2H, ddd, J=2,2, 2,2, 9,0 Hz), 6,52 (1H, dd, J=1,8, 9,8 Hz), 5,96 (1H, dd, J=2,2, 9,8 Hz), 5,16 (1H, d, J=10,0 Hz), 5,05 (1H, ddd, J=2,0, 2,0, 10,0 Hz), 2,54 (1H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 157,3, 138,5, 135,3, 131,7, 129,4, 128,3, 128,1, 126,6, 125,3, 125,3, 118,1, 83,6, 79,2, 72,2. HRMS beregnet for (M-H₂O)⁺ (C₁₆H₁₁OI): 345,9855. Funnet: 345,9849.

25

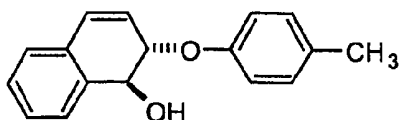


10

(1R,2R)-2-(4-brom-fenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol: Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (2,1 mg, 0,0043 mmol), (R)-(S)-PPF-P^tBu₂ (4,6 mg, 0,0085 mmol), og **1** (122 mg, 0,85 mmol). THF (2ml) og p-bromfenol (734 mg, 4,245 mmol) ble tilsatt fulgt av oppvarming til 80°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt i eter og vasket tre ganger med 5% vandig NaOH. De vandige lagene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med eter. De organiske lagene ble kombinert, vasket med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄, og konsentrert i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble renset ved flashkromatografi (10% etylacetat i

35

heksaner) hvilket ga **10** som et hvitt krystallinsk fast stoff (239,7 mg, 90%). ee ble bestemt ved debromering av **10** (44 mg, 0,139 mmol) ved omsetning ved t-BuLi (0,2 ml, 1,7M) i eter (2 ml) ved -78°C fulgt av at reaksjonen ble stoppet med isopropanol. Ekstraksjon med eter fra vann, vasking med saltoppløsning, tørket over Na₂SO₄ og konsentering ga et hvitt krystallinsk fast stoff **2** (31,5 mg, 95%). ee ble bestemt til å være 96,8% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 15,2 min og 17,5 min (major). R_f=0,26 på silica (10% etylacetat:heksaner); smp. 145-145° (Et₂O); [α]_D²⁵=-135,7° (c=10,2, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹); 3290 (br), 3060 (m), 2870 (w), 1583 (m), 1484 (s), 1227 (s), 1052 (m), 980 (s), 776 (s); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (1H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 7,18-7,16 (1H, m), 6,88-6,86 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=10,0, 2,0 Hz), 6,00 (1H, dd, J=9,7, 2,2 Hz), 5,20 (1H, dd, J=9,7, 3,6 Hz), 5,09 (1H, ddd, J=10,0, 2,0, 2,0 Hz), 2,70 (1H, d, J=3,9 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 156,5, 134,3, 132,5, 131,7, 129,3, 128,3, 128,1, 126,5, 125,3, 117,6, 113,7, 79,4, 72,2. HRMS beregnet for C₁₆H₁₁OBr (M-H₂O)⁺ 297,9994. Funnet: 297,995.



20

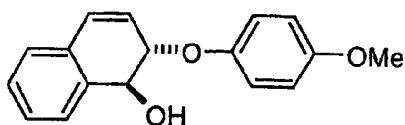
11

(1S,2S)-2-(4-metylfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (11): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,00669 mmol) og **1** (50 mg, 0,347 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og p-kresol (188 mg, 1,74 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 24 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natriumhydroksyd-oppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyl eter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble rensert ved flashkromatografi på silicagel (5% etylacetat i heksaner) og dette ga et hvitt krystallinsk fast stoff **11** (57 mg, 65%). ee ble bestemt til å være 91% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=256 nm. Retensjonstider i 1% isopropanol i heksaner var 33,8 min (major) og 37,1 min. R_f=0,49 på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 80-81°C (Et₂O); [α]_D²⁵=+145° (c=12,1 CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3303 (br), 3050 (w), 2210 (m), 1598 (s), 1503 (s), 1238 (s), 1025 (m), 859 (m), 778 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,65 (1H, m), 7,33-7,28 (2H, m), 7,14-7,11 (3H, m), 6,88 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J=1,8, 9,9 Hz), 6,04 (1H, dd, J=2,0,

35

9,9 Hz), 5,20 (1H, dd, J=1,6, 10,2 Hz), 5,09 (1H, ddd, J=1,8, 1,8, 10,2 Hz), 2,87 (1H, d, J=2,7 Hz), 2,33 (3H, s). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 155,0, 135,4, 131,8, 130,7, 130,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,4, 126,2, 125,1, 115,6, 79,0, 72,, 20,5. HRMS beregnet til (M^+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$): 252,1150. Funnet: 252,1140.

5



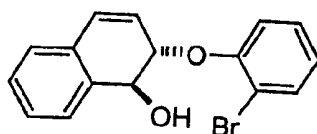
12

10

(1S,2S)-2-(4-metoksyfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (12): Til en flammertørket rundbundet kolbe ble det tilsatt $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 4-metoksyfenol (431 mg, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 6 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert 3 ganger med 10% vandig natrium hydroksydoppopløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble rensert ved flashkromatografi på silicagel (10% etylacetat i heksaner) som et hvitt krystallinsk vast stoff **12** (159 mg, 85%). ee ble bestemt til å være 95% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, $\lambda=256$ nm.

Retensjonstider i 4% isopropanol i heksaner var 22,1 min (major) og 25,9 min. $R_f=0,33$ på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. $91-92^\circ\text{C}$ (Et_2O); $[\alpha]_D^{25}=-+129^\circ$ ($c=9,9$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3349 (bf), 3050 (w), 2822 (w), 1508 (s), 1233 (s), 1046 (m), 825 (m), 751 (m), 695 (w); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,64 (1H, m), 7,30-7,27 (2H, m), 7,12-7,10 (1H, m), 6,91 (2H, ddd, J=2,3, 2,3, 9,1 Hz), 6,84 (2H, ddd, J=2,4, 2,4, 9,2 Hz), 6,49 (1H, dd, J=2,0, 9,9 Hz), 6,02 (1H, dd, J=2,4, 9,9 Hz), 5,17 (1H, dd, J=3,3, 10,1 Hz), 5,02 (1H, ddd, J=2,0, 2,0, 10,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,12 (1H, d, J=3,4 Hz). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 154,3, 151,2, 135,5, 131,9, 128,7, 128,1, 127,9, 126,4, 126,3, 125,2, 117,2, 114,8, 80,0, 72,4, 55,7. HRMS beregnet for (M^+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$): 250,0994. Funnet: 250,1006.

35

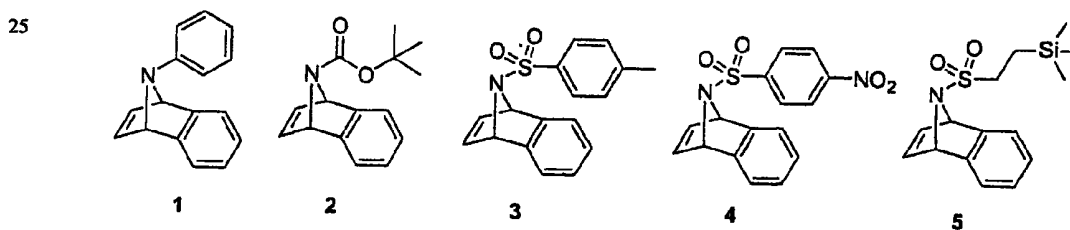


13

(1S,2S)-2-(2-bromfenoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol (13): Til en flammeterøket rundbundet kolbe ble det tilsatt [Rh(COD)Cl]₂ (1,7 mg, 0,0035 mmol), (S)-(R)-PPF-P^tBu₂ (3,8 mg, 0,0069 mmol) og **1** (100 mg, 0,694 mmol) fulgt av tilsetning av THF (2,5 ml) og 2-bromfenol (0,40 ml, 3,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 24 timer, deretter helt i dietyleter og ekstrahert tre ganger med 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De vandige ekstraktene ble kombinert og tilbakeekstrahert tre ganger i dietyleter. De kombinerte eterekstraktene ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlene ble fjernet i vakuum hvilket ga et fast stoff som ble rensset ved flashkromatografi på silicagel (5% etylacetat i heksaner) som et hvitt krystallinsk fast stoff **13** (75 mg, 37%). ee ble bestemt til å være 81% ved HPLC-analyse på en CHIRALCEL OD kolonne, λ=486 nm. Retensjonstider i 1,5% isopropanol i heksaner var 22,8 min og 32,1 min (major). R_f=0,44 på silica (20% etylacetat i heksaner); smp. 120-122°C(Et₂O); [α]_D²⁵=+254° (c=9,2, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 3341 (br), 3071 (w), 2884 (w), 1581 (m), 1472 (s), 1358 (m), 1237 (s), 1028 (s), 987 (s), 780 (s), 689 (m), 569 (m); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J=1,5, 7,9 Hz), 7,33-7,23 (3H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=1,1, 8,2 Hz), 6,92-6,87 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=2,0, 2,0, 11,0 Hz), 2,85 (1H, d, J=3,2 Hz). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 154,3, 135,4, 133,6, 131,8, 129,1, 128,6, 128,3, 128,0, 126,4, 124,9, 122,9, 115,6, 113,5, 82,2, 72,5. HRMS beregnet for (M-H₂O)⁺ (C₁₆H₁₁OBr): 297,9993. Funnet: 297,9976.

II. Forbindelser fremstilt ved bruk av azabicycliske forbindelser

Eksempel 8: Azabicycliske utgangsmaterialer:

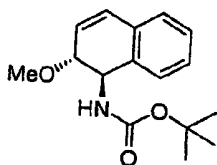


Eksempel 9: Forbindelser dannet i reaksjoner som involverer alkoholer



Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **1** (44 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol), og DPPF (5,5 mg, 0,01 mol). THF (1 ml) og MeOH (1 ml) ble deretter tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbaketilgang i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og kromatografert og dette ga **6** (28 mg, 56%) som en fargeløs olje.

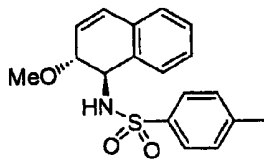
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,28-7,13 (4H, m), 6,76-6,68 (4H, m), 6,64 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 6,11 (1H, dd, $J=4,0, 9,7$ Hz), 5,73 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 4,21 (1H, dd, $J=4,3, 4,3$ Hz), 3,82 (1H, s), 3,42 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 147,1, 135,2, 132,0, 129,9, 129,4, 129,3, 128,4, 128,3, 128,1, 127,0, 126,5, 126,5, 75,8, 56,1, 55,8. HRMS beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ (M^+): 251,1310. Funnet: 251,1315.



7

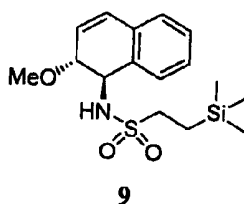
Til en rundbundet kolbe ble **2** (49 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol), og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol) tilsatt. THF (1 ml) og MeOH (1 mol) ble deretter tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbaketilgang i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og kromatografert (10% etylacetat:heksan) hvilket ga **7** (41 mg, 74%) et

hvitt fast stoff. Regiokjemien og den relative stereokjemien ble bekreftet ved røntgenkrystaldiffraksjon. $R_f=0,25$ på silicagel (10% etylacetat:heksan); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,34 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 7,10-7,08 (1H, m), 6,58 (2H, d, $J=9,7$ Hz), 6,07 (1H, dd, $J=4,3, 9,7$ Hz), 4,98 (1H, dd, $J=5,5, 8,0$ Hz), 4,61 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J=4,6, 4,6$ Hz), 3,45 (3H, s), 1,44 (9H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 155,3, 134,1, 131,9, 130,0, 130,0, 128,3, 128,3, 127,0, 125,9, 79,6, 56,3, 51,3, 28,4. HRMS beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M^+): 275,1521. Funnet: 275,1518.



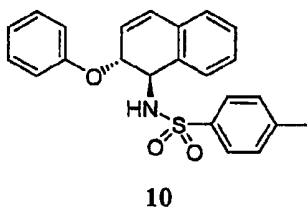
8

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol), og DDPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (1 ml) og MeOH (1 ml) ble deretter tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbaketilbake i 9 timer (merk: **3** og **8** nesten ko-flekk ved TLC men **8** farger rødt med permanganat mens **3** farger hvitt). Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og kromatografert hvilket ga **8** (60 mg, 91%) et krystallinsk fast stoff. smp. 128-129°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,33 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,25-7,18 (1H, m), 7,11-7,04 (2H, m), 6,80 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J=5,1, 9,2$ Hz), 4,50 (2H, s (br)), 3,98 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,47 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 144,9, 137,2, 132,4, 131,7, 130,3, 129,6, 128,8, 128,4, 127,3, 124,9, 77,2, 56,5, 54,1, 21,6. Anal. berregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65,63; H, 5,81; N, 4,25. Funnet: C, 65,74; H, 5,89; N, 4,19.



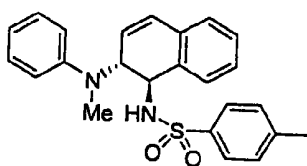
Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **5** (61 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (1 ml) og MeOH (1 ml) ble deretter tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbaketilbake i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert hvilket ga **9** (53, mg, 78%) en fargeløs olje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,47 (1H, m), 7,30-7,24 (2H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 6,10 (1H, dd, $J=3,7, 9,9$ Hz), 5,41 (1H, dd, $J=8,8, 8,8$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 4,06 (1H, dd, $J=3,6, 6,9$ Hz), 3,45 (3H, s), 3,04-2,95 (2H, m), 1,07-0,85 (2H, m), 0,03 (6H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 133,7, 131,9, 129,9, 128,7, 128,4, 127,7, 127,2, 125,5, 77,3, 56,5, 55,5, 50,2, 10,5, -2,0. HRMS ble beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 339,1324. Funnet: 339,1327.

30 Eksempel 10: Forbindelser dannet i reaksjoner som involverer fenolnukleofiler



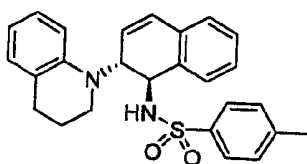
Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) og PhOH (94 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbakesløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert og dette ga **10** (63 mg, 81%) et krystallinsk fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,30-7,20 (5H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 6,87 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 6,77 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,64 (1H, d, $J=10,2$ Hz), 6,06 (1H, dd, $J=4,6, 9,2$ Hz), 5,00 (1H, dd, $J=4,7, 4,7$ Hz), 4,71-4,64 (2H, m), 2,44 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 156,8, 143,6, 137,5, 132,5, 131,7, 130,9, 129,7, 129,5, 128,9, 128,6, 128,2, 127,4, 127,4, 124,2, 121,4, 115,9, 73,2, 54,4, 21,5. Anal. beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 70,56; H, 5,41; N, 3,58. Funnet: C, 70,58; H, 5,43; N, 4,18.

Eksempel 11: Forbindelser dannet ved reaksjoner som involverer nitrogen- og karbonnukleofiler



11

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) og N-metylanilin (107 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbakesløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert og dette ga **11** (72 mg, 89%) et krystallinsk fast stoff. Smp. 136-142°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26-7,18 (4H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,80-6,68 (4H, m), 5,86 (1H, dd, $J=4,6, 9,9$ Hz), 4,73-4,53 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,34 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 148,9, 143,4, 137,5, 133,7, 132,2, 130,4, 129,6, 129,2, 128,7, 128,4, 127,7, 127,3, 127,0, 126,0, 117,6, 113,8, 58,9, 54,6, 32,3, 21,5. Anal. beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 71,26; H, 5,98; N, 6,93. Funnet: C, 71,32; H, 6,01; N, 4,16.



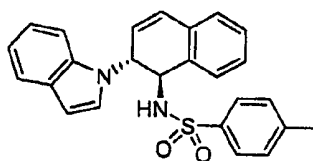
12

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) og tetrahydrokinolin (133 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbakeløp i 9 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og kromatografert og dette ga **12** (63 mg, 73%) et

5 krystallinsk fast stoff. Smp. 135-137°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,18 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,11-7,00 (3H, m), 6,90 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 6,71 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 6,64-6,58 (1H, m), 5,84 (1H, dd, $J=5,0, 9,7$ Hz), 4,83 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 4,66 (1H, dd, $J=4,6, 4,6$ Hz), 4,58 (1H, dd, $J=4,7, 7,8$ Hz), 3,00-2,94 (1H, m), 2,62-2,40 (3H, m), 2,41 (3H, s), 1,60-1,52 (2H, m);

10 ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 144,3, 143,2, 137,7, 133,8, 132,2, 130,7, 129,5, 129,5, 128,6, 128,2, 127,8, 127,1, 127,1, 127,0, 125,8, 123,3, 116,4, 111,7, 57,1, 53,9, 43,0, 28,0, 22,2, 21,5. Anal. beregnet til $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 72,53; H, 6,09; N, 6,51. Funnet: C, 72,55; H, 6,11; N, 6,50.

15



13

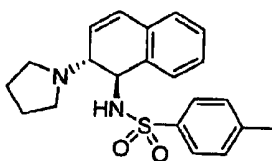
20

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) og indol (117 mg, 1,0 mmol) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet til tilbakeløp i 11 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og kromatografert og dette ga **13** (75 mg, 91%) et hvitt fast stoff.

25 Smp. 132-135°C ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (1H, s), 7,70-7,64 (3H, m), 7,24-7,07 (7H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 6,57 (1H, D, $j=2,4$ Hz), 6,50 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 6,09 (1H, dd, $J=5,1, 9,5$ Hz), 4,99 (1H, d, $J=2,9, 7,7$ Hz), 4,26-4,22 (1H, m), 2,38 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 143,2, 136,5, 132,4, 132,2, 132,2, 129,5, 128,9, 128,7, 128,6, 127,7, 127,1, 127,0, 126,4, 126,3, 122,5, 122,0, 119,5,

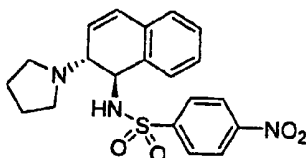
30 119,0, 112,2, 111,2, 56,0, 38,8, 21,5. HRMS beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 414,1402. Funnet: 414,1407.

35



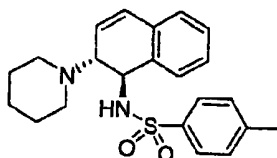
14

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylaminklorid (138 mg, 1,0 mmol) og pyrrolidin (83 μl , 1,0 mmol). Den resulterende heterogene blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 14 timer. Ved fullføring ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **14** (70 mg, 96%) et hvitt fast stoff. Regiokjemien og den relative stereokjemien ble bekreftet ved røntgen-diffraksjon. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (2H, d, $j=8,3$ Hz), 7,30 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,22-7,17 (1H, m), 7,08-7,02 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 6,61 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J=4,9, 9,7$ Hz), 4,70 (1H, br s), 4,45 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 3,89 (1H, dd, $J=4,2, 4,2$ Hz), 2,58-2,49 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,36-2,29 (2H, m), 1,63-1,5 (4H, m); Anal. beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 68,45; H, 6,56; N, 7,60. Funnet: C, 68,51; H, 6,62; N, 7,55.



15

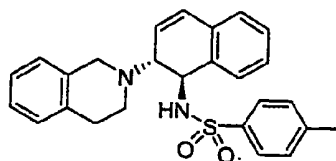
Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **4** (66 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av dietylamin hydroklorid (138 mg, 1,0 mmol) og pyrrolidin (8,3 ml, 1,0 mmol). Den resulterende heterogene blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 16 timer. Ved fullendelse av reaksjonen ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **15** (67 mg, 84%) et hvitt fast stoff. Smp. 142-145°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (2H, d, $J=8,8$ Hz) 7,99 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,24-7,18 (1H, M), 7,10-7,04 (2H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 6,63 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J=4,7, 9,7$ Hz), 5,20-4,80 (1H, br s), 4,60 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 3,40-3,35 (1H, m), 2,58-2,50 (2H, m), 2,43-2,34 (2H, m), 1,64-1,57 (4H, m); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 149,8, 147,1, 132,8, 131,9, 129,7, 128,8, 128,2, 128,1, 128,0, 127,1, 125,0, 124,1, 61,4, 54,4, 50,0, 23,4. Anal. beregnet for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 60,13; H, 5,30; N, 10,52. Funnet: C, 60,16; H, 5,33; N, 10,50.



16

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), [Rh(COD)Cl]₂ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylamin (140 µl, 1,0 mmol) og piperidin hydroklorid (121 ml, 1,0 mmol). Den resulterende heterogene blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 14 timer. Ved fullføring
 5 av reaksjonen ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **16** (73 mg, 94%) et hvitt fast stoff. Smp. 116-117°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,21-7,18 (1H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 7,04 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,61 (1H, d, J=1,0, 97 Hz), 5,91 (1H, dd, J=4,8, 9,7 Hz), 4,82 (1H, s (br)), 4,53 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,38-3,35 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,41-2,34 (2H, m), 2,16-2,09
 10 (2H, m), 2,16-2,09 (2H, m), 1,40-1,26 (6H, m); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 143,3, 137,7, 134,2, 132,2, 129,6, 129,4, 128,2, 128,0, 127,7, 127,2, 126,6, 125,0, 64,2, 50,9, 49,6, 26,2, 24,3, 12,5. HRMS beregnet for C₂₂H₂₆N₂S (M⁺): 382,1715. Funnet: 381,713.

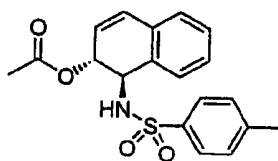
15



17

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), [Rh(COD)Cl]₂ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylamin hydroklorid (138 mg, 1,0 mmol) og tetrahydroisokinolin (125 µl, 1,0 mmol). Den resulterende heterogene blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Ved fullføring ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **17** (70
 25 mg, 81%) et hvitt fast stoff. Smp. 142-146°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26-7,18 (3H, m), 7,12-6,98 (5H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,80 (1H, d, J=6,8 Hz), 6,67 (1H, d, J=9,7 Hz), 5,95 (1H, dd, J=4,7, 9,7 Hz), 4,80 (1H, s), 4,62 (1H, s), 3,68 (1H, AB, d, J=15,0 Hz), 3,63 (1H, dd, J=4,5, 4,5 Hz), 3,40 (1H, AB, d, J=15,0 Hz), 2,68-2,56 (4H, m), 2,40 (3H, s); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 143,4, 137,7,
 30 137,7, 134,1, 133,8, 132,2, 129,9, 128,6, 128,5, 128,3, 127,9, 127,2, 126,8, 126,5, 125,9, 125,4, 124,6. Anal. beregnet for C₂₆H₂₆N₂O₂S: C, 72,53; H, 6,09; N, 6,51. Funnet: C, 72,56; H, 6,12; N, 6,50.

35

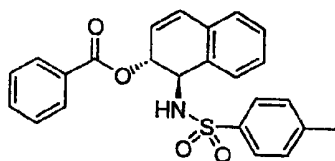


18

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (2 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylamin hydroklorid (138 mg, 1,0 mmol) og kaliumacetat (98 ml, 1,0 mmol). Den resulterende heterogene blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Ved fullføring

5 ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **18** (63 mg, 88%) et hvitt fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,31 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27-7,22 (1H, m), 7,19-7,07 (3H, m), 6,54 (1H, d, $J=10,2$ Hz), 5,88 (1H, dd, $J=3,7, 10,2$ Hz), 5,48-5,44 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 4,74-4,69 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,78 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 143,4, 138,2, 132,8, 131,9,

10 130,3, 129,7, 128,7, 128,5, 127,4, 127,1, 127,1, 125,0, 71,0, 55,7, 21,5, 20,7. Anal. beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: C, 63,85; H, 5,36; N, 3,92. Funnet: C, 63,88; H, 5,40; N, 3,81.

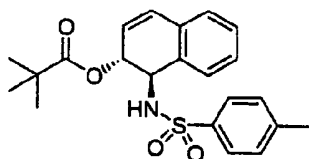


19

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (1 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylamin (140 μl , 1,0 mmol) og benzosyre (122 ml, 1,0 mmol). Den resulterende

20 homogene oppløsning ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Ved fullføring ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **19** (73 mg, 87%) et hvitt fast stoff. Smp. 158-162°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,56-7,50 (1H, M), 7,40-7,32 (3H, m), 7,30-7,22 (2H, m), 7,11 (1H, dd, $J=1,3, 7,2$ Hz), 6,98 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=1,3, 9,9$ Hz), 5,93 (1H, dd, $J=3,3, 9,7$ Hz), 5,79 (1H, ddd, $J=1,7, 3,3, 9,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 4,90 (1H, dd, $J=8,8, 8,8$ Hz), 2,19 (3H, s); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 166,4, 143,3, 138,0, 133,4, 133,3, 132,3, 130,4, 130,0, 129,7, 128,8, 128,8, 128,3, 127,5, 127,2, 126,9, 125,7, 72,3,

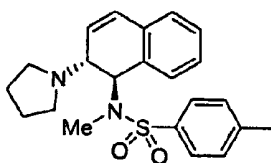
30 56,8, 21,6. HRMS beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (M^+): 419,1191. Funnet: 418,1997.



20

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **3** (60 mg, 0,2 mmol), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (2,5 mg, 0,005 mmol) og DPPF (5,5 mg, 0,01 mmol). THF (1 ml) ble deretter tilsatt fulgt av trietylamin (140 μl , 1,0 mmol) og pivalinsyre (102 ml, 1,0 mmol). Den resulterende homogene oppløsning ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Ved fullføring ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert og dette ga **20** (61 mg, 77%) et hvitt fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,28 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,16-7,00 (3H, m), 6,85 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,55 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J=4,1, 9,7$ z), 5,34 (1H, dd, $J=5,9, 5,9$ Hz), 4,98 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 4,70 (1H, dd, $J=7,3, 7,3$ Hz), 2,42 (3H, s), 1,07 (9H, s). HRMS beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (M^+): 399,1504.

10 Funnet: 399,1507.

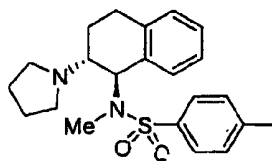


21

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **21** (100 mg, 0,27 mmol), og kaliumkarbonat (112 mg, 0,081 mmol). Aceton (3 ml) ble så tilsatt fulgt av jodmetan (18 μl , 0,28 mmol).

20 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter ble reaksjonen stoppet med vann. Ekstraksjon med etylacetat, kombinasjon av de organiske fraksjonene og konsentrering ga et lysegult fast stoff. Kromatografi ga ren **21** (101 mg, 98%) et hvitt krystallinsk fast stoff. Smp. 109-111 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,31 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,26-7,12 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 6,58 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J=4,6, 9,9$ Hz), 5,35 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J=4,5, 4,5$ Hz), 2,62-2,48 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,70-1,63 (4H, m); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 143,0, 137,7, 133,6, 132,1, 129,5, 129,1, 128,9, 128,2, 128,1, 127,4, 126,5, 125,9, 58,2, 56,5, 48,6, 29,6, 23,5, 21,5. Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 69,08; H, 6,85; N, 7,32. Funnet: C, 69,14; H, 6,91; N, 7,30.

25

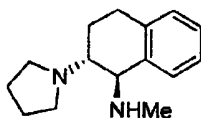


22

35 Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **21** (100 mg, 0,26 mmol), og etylacetat (2 ml) og palladium på karbon (5 mg). Hydrogen ble tilsatt over denne heterogene blandingen via

ballong i 15 timer. Ved fullføring ble blandingen filtrert gjennom celit og konsentrert og dette ga **22** et hvitt fast stoff. En ^1H NMR viste at dette råproduktet var >95% rent.

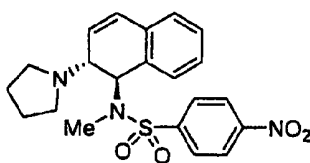
Ytterligere rensing kunne oppnås ved kromatografi ved oppnåelse av ren **22** (98 mg, 98%) Smp. 109-110°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,30 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,15-7,02 (4H, m), 5,29 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 3,03-2,67 (5H, m), 2,65-2,52 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,05-1,96 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,72-1,64 (4H, m); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 142,8, 138,5, 137,5, 133,9, 129,2, 128,5, 127,7, 127,1, 126,4, 60,0, 59,3, 48,7, 30,3, 27,9, 23,6, 21,5, 21,4. Anal. beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 68,72; H, 7,34; N, 7,29. Funnet: C, 68,79; H, 7,37; N, 7,22.



23

15

Til et kvartsrør ble det tilsatt **22** (80 mg, 0,2 mmol), 1,4-dimetoksybenzen (110 mg, 0,8 mmol) og natrium borhydrid (76 mg, 2,0 mmol) fulgt av 90% vandig etanoloppløsning (3 ml). Blanding ble bestrålt med 254 nm i en rayonet-reaktor i 2,5 timer. Råblandingen ble konsentrert azeotrop med etanol og deretter kromatografert (90% aceton, 9% MeOH, 1% trietylamin) og dette ga **23** (42 mg, 91%). Spektraldata var idetiske med litteraturdataene.



24

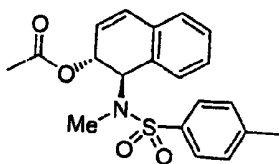
25

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **16** (100 mg, 0,25 mmol), og kaliumkarbonat (112 mg, 0,81 mmol). Aceton (3 ml) ble deretter tilsatt fulgt av jodmetan (18 μl , 0,28 mmol). Blanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter ble reaksjonen stoppet med vann. Ekstraksjon med etylacetat, kombinasjon av de organiske fraksjonene og konsentrering ga et lysegult fast stoff. Kromatografi ga ren **24** (101 mg, 98%) som et hvitt krystallinsk fast stoff. Smp. 139-141°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,28-7,22 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J=6,2$ Hz), 6,60 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J=4,0, 9,9$ Hz), 5,43 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 3,54-3,49 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,60-2,54 (4H, m), 1,72-1,66 (4H, m); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 149,8, 146,6, 133,6, 131,6, 129,5, 128,6, 128,3, 128,0, 126,8, 125,3, 124,0,

35

58,4, 58,0, 48,5, 29,8, 23,7. Anal. beregnet for $C_{21}H_{23}N_3O_4S$: C, 61,00; H, 5,61; N, 10,16. Funnet: C, 61,11; H, 5,65; N, 10,12.

5



25

Til en rundbundet kolbe ble det tilsatt **18** (70 mg, 0,20 mmol), og kaliumkarbonat (110
 10 mg, 0,80 mmol). Aceton 2,5 ml) ble deretter tilsatt fulgt av jodmetan (15 μ l, 0,24
 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter ble reaksjonen
 stoppet med vann. Ekstraksjon med etylacetat, kombinasjon av de organiske frak-
 sjonene og konsentrering ga et lysegult fast stoff. Kromatografi ga ren **25** (67 mg, 91%)
 som et hvitt krystallinsk fast stoff. Smp. 113-116°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
 15 7,78 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,32 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,25-7,17 (2H, m), 7,13-6,98 (2H, m),
 6,46 (1H, dd, $J=1,8, 9,9$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=2,9, 9,9$ Hz), 5,71 (1H, ddd, $J=2,0, 2,6,$
 10,1 Hz), 6,50 (1H, d, $J=10,1$ Hz), 2,69 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,90 (3H, s); ^{13}C NMR
 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 143,4, 137,3, 133,2, 131,4, 129,6, 129,2, 128,4, 128,3,
 127,1, 126,7, 126,4, 69,7, 60,0, 29,5, 21,4, 20,8. Anal. beregnet for $C_{20}H_{21}NO_4S$: C,
 20 64,67; H, 5,70; N, 3,77. Funnet: C, 64,75; H, 5,77; N, 3,72.

Forkortelser

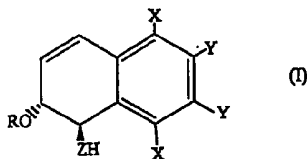
25 ee	"enantiomerisk anrikt", eller "enantiomerisk anrikning"
THF	tetrahydrofuran
DPPE	1,2-bis(difenylfosfino)etan
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel I:

5



hvor R er valgt fra gruppen bestående av :

10

- (a) en C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;
- (b) en rettkjedet eller forgrenet C₂-C₆ alkenyl;
- (c) -(CH₂)_nR₁, hvor R₁ er en C₃-C₆ aryl, eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; I; Br; en C₁-C₃ alkyl; og en C₁-C₃ alkoksy hvor n=0-3;
- (d) -C(O)R₂, hvor R₂ er valgt fra gruppen bestående av: H; -(CH₂)_nR₁, hvor R₁ er som beskrevet ovenfor og n=0-3; og -(CH₂)_nC(O)R₃, hvor R₃ er en C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl og n=0-3;
- (e) -C(O)(CH₂)_p-C(O)-O-R₄, hvor R₄ er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl og hvor p=0-3;
- (f) -R_d(CF₃)_j, hvor R_d er en C₁-C₃ rettkjedet eller forgrenet alkyl og j=1-3;
- (g) -(CH₂)_j-TMS, hvor TMS er trimetylsilyl, og j=1-3;

15

20

hvor X og Y uavhengig er valgt fra gruppen bestående av H; NH₂; F; Cl; Br; en C₁-C₃ alkyl; og en C₁-C₃ alkoksy;

25

eller hvor kombinasjonen XY eller YY sammen danner en C₃-C₆ karbocyclisk ring eller en C₃-C₆ heterocyclisk ring inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av: O; N; og S; og

30

hvor Z er valgt fra O eller NR_a, hvor R_a er valgt fra:

- (h) fenyl;
- (i) (O)C-O-R_b, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl;
- (j) -SO₂-R_c, hvor R_c er valgt fra gruppen bestående av
 - i) C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;
 - ii) -(CH₂)_qR_e, hvor q=0-3 og R_e er en C₃-C₆ aryl, eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; CN; I; Br; en rettkjedet eller

35

forgrenet C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy og -C(O)R_f
 hvor R_f er en C₁-C₃ alkyl; -(CH₂)_rCF₃, hvor r=0-3;

iii) -R_g(CF₃)_s, hvor R_g er en C₁-C₃ rettkjedet eller forgrenet
 alkyl og s=1-3;

5 iv) -(CH₂)_s-TMS, hvor TMS = trimetylsilyl og s=1-3;

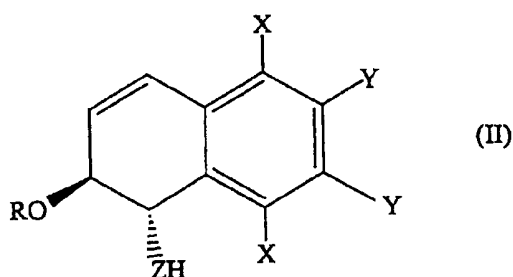
(k) -SO₂-(CH₂)_q-Si(CH₃)₃ hvor q er 1-3.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R er -
 10 (CH₂)_nR₁ og R₁ er en C₃-C₆ aryl eventuelt substituert med én eller flere posisjoner med
 en gruppe valgt fra: Cl; F; NO₂; I; Br en C₁-C₃ alkyl; og en C₁-C₃ alkoksy hvor n=0-3.

3.

Forbindelse k a r a k t e r i s e r t v e d a t ved at den har formel
 15 II:



hvor R er valgt fra gruppen bestående av:

25 (a) en C₁-C₆ rettkjedet eller forgrenet alkyl;

(b) -(CH₂)_qR₅, hvor q=0-3 og R₅ er en C₃-C₆ aryl eventuelt substituert ved én eller
 flere posisjoner med en gruppe valgt fra en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃ alkyl;
 en C₁-C₃ alkoksy; Br; I; Cl; CN; F; NO₂; -(CH₂)_rCF₃, hvor r=0-3; og -C(O)R₆,
 hvor R₆ er en C₁-C₃ alkyl;

30 (c) -R₇(CF₃)_s, hvor R₇ er en C₁-C₃ rettkjedet eller forgrenet alkyl og s=1-3;

(d) -(CH₂)_s-TMS, hvor TMS =trimetylsilyl og s=1-3;

hvor X og Y uavhengig er valgt fra gruppen bestående av H; NH₂; F; Cl; Br; en C₁-
 C₃ alkyl; og en C₁-C₃ alkoksy;

35 eller hvor kombinasjonen XY eller YY sammen danner en C₃-C₆ karbocyclisk ring
 eller en C₃-C₆ heterocyclisk ring inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra
 gruppen bestående av: O; N; og S; og

hvor Z er valgt fra O eller NR_a , hvor R_a er valgt fra:

(e) fenyl;

(f) $(\text{O})\text{C}-\text{O}-\text{R}_b$, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet C_1-C_6 alkyl;

(g) $-\text{SO}_2-\text{R}_c$, hvor R_c er valgt fra gruppen bestående av :

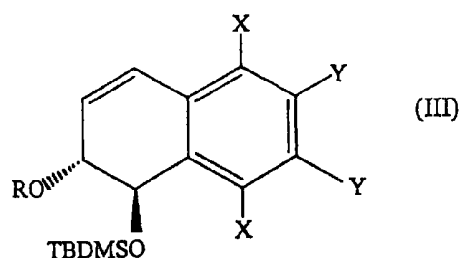
- 5 i) C_1-C_6 rettkjedet eller forgrenet alkyl;
- ii) $-(\text{CH}_2)_q\text{R}_e$, hvor $q=0-3$ og R_e er en C_3-C_6 aryl, eventuelt
 substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt
 fra: Cl; F; NO_2 ; CN; I; Br; en rettkjedet eller forgrenet C_1-
 C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; og $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$, hvor R_f er en C_1-C_3
10 alkyl; $-(\text{CH}_2)_r\text{CF}_3$, hvor $r=0-3$;
- iii) $-\text{R}_g(\text{CF}_3)_s$, hvor R_g er en C_1-C_3 rettkjedet eller forgrenet
 alkyl og $s=1-3$;
- iv) $-(\text{CH}_2)_s$, hvor R_g er en C_1-C_3 rettkjedet eller forgrenet alkyl
 og $s=1-3$;
- 15 (h) $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_q-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ hvor $q=1-3$.

4.

Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R er –
 $(\text{CH}_2)_q\text{R}_5$ hvor $q=0-3$ og R_5 er en C_3-C_6 aryl eventuelt ved én eller flere posisjoner med
20 en gruppe valgt fra: en rettkjedet eller forgrenet C_1-C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; I; Cl;
 CN; F; NO_2 ; $-(\text{CH}_2)_r\text{CF}_3$, hvor $r=0-3$; og $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, hvor R_6 er en C_1-C_6 alkyl.

5.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har formel III:
 25

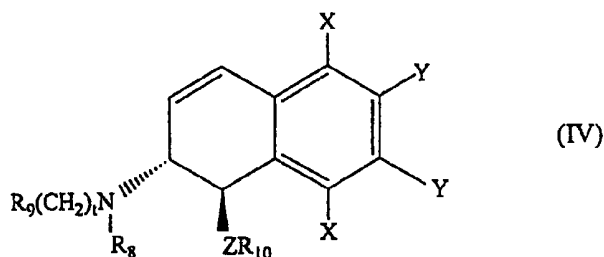


30 hvor TBDMSO er en tert-butyldimetylsiloksygruppe, og R, X, og Y er som definert i
 35 krav 1.

6.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel IV:

5



10

hvor:

- a) R_8 er H eller CH_3 ;
- b) $t=0-3$;
- c) R_9 er en C_3-C_6 aryl eventuelt substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra : en C_1-C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; Cl; F; NO; og CF_3 ;
 eller R_9 danner sammen med N en ringstruktur valgt fra: en ptalamidring; en pyrrolidinring, en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring; hvor nevnte ringstruktur eventuelt er substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: C_1-C_3 alkyl; en C_1-C_3 alkoksy; Cl; F; NO_2 ; og CF_3 ;
- d) X og Y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H; NH_2 ; F; Cl; Br; en C_1-C_3 alkyl; og en C_1-C_3 alkoksy; eller hvor kombinasjonen XY eller YY sammen danner en C_3-C_6 karbocyclisk ring eller en C_3-C_6 heterocyclisk ring inneholdende ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av: O; N; og S;
- e) Z er valgt fra O eller NR_a hvor R_a er valgt fra:
- (i) en rettkjedet eller forgrenet C_1-C_6 alkyl;
 - (ii) fenyl;
 - (iii) $(O)C-O-R_b$, hvor R_b er en rettkjedet eller forgrenet C_1-C_6 alkyl;
 - (iv) $-SO_2-R_c$, hvor R_c er en usubstituert fenyl eller en fenyl substituert med en C_1-C_3 alkyl eller NO_2 ; og
 - (v) $-SO_2(CH_2)_q-Si(CH_3)_3$ hvor q er 1-3; og
- f) når Z er O, så er R_{10} H; når Z er NR_q , så er R_{10} enten H eller CH_3 .

30

35 7.

Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_8 er H og R_9 sammen med N danner en ring valgt fra gruppen bestående av en ptalamidring; en

pyrrolidinring; en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring; hvor nevnte ringstruktur eventuelt er substituert ved en eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: en C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy; Cl; F; NO₂; og CF₃.

5 8.

Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at X=H og Y=H.

9.

10 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
innbefatter en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 3, 5 eller 6.

10.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra
15 gruppen bestående av:

- (1S,2S)-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(isopropoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(1-propenyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- 20 (1S,2S)-2-(2-trimetylsilyl-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(benzyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(4-metoksybenzyloksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-2-(2,2,2-trifluor-1,1,1-trifluormetyl-etoksy)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- 25 (1S,2S)-6,7-difluor-2-metoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1S,2S)-6-metoksy-5,6-dihydro-naftol[2,3-d][1,3]dioksol-5-ol;
- (1S,2S)-6,7-dibrom-2-metoksy-5,8-dimetyl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
- (1R*,2R*)-edikksyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
- (1R*,2R*)-propionsyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
- 30 (1R,2R)-benzosyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
- (1R*,2R*)-maursyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
- (1R*,2R*)-2-metylakrylsyre 1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl-ester;
- (1R*,2R*)-malonsyre etyl ester (1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl) ester;
- (1R*,2R*)-malonsyre (1-tert-butylbimetylsiloksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)
- 35 etylester;
- (1S*,2S*)-4-tert-butyl-dimetylsiloksy-1,4-dihydro-naftalen-2-yl) edikksyre etyl ester;

- (1R,2R)-2-(1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)-isoindol-1,3-dion;
 (1S,2S)-N-(1-hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)benzen sulfonamid;
 (1R*,2R*)-2-pyrrolidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R*,2R*)-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 5 (1R,2R)-2-(3,4-dihydro-2H-kinolin-1-yl)-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R,2R)-2-(metyl-fenyl-amino)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R*,2R*)-2-benzylamino-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R*,2R*)-2-(4-metoksy-benzylamino)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R,2R)-2-indol-1-yl-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 10 (1S*,2S*)-2-(hydroksy-1,2-dihydro-naftalen-2-yl)malonsyre dimetyl ester;
 (1S,2S)-2-fenoksy-1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-nitrofenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-cyanofenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-acylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 15 (1S,2S)-2-4-trifluormetylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-fluorfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-klorfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-jodfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1R,2R)-2-(f-brom-fenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 20 (1S,2S)-2-(4-metylfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(4-metoksyfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 (1S,2S)-2-(2-bromfenoksy)- 1,2-dihydro-naftalen-1-ol;
 4-metyl-N-[(1R,2S)-2-(1-piperidiny)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]benzensulfonamid;
 N-[(1R,2S)-2-(3,4-dihydro-1(2H)-kinolinyl)- 1,2-dihydro-naftalenyl]-
 25 4metylbenzensulfonamid;
 N[(1R,2S)-2-(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-
 4metylbenzensulfonamid;
 N[(1R,2S)-2-(1H-indol-1-yl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-4-metylbenzensulfonamid;
 (1R,2S)-2-metoksy-N-fenyl-1,2-dihydro-1-naftalenamin;
 30 *tert*-butyl (1R,1S)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenylkarbamat;
 N[(1R,2S)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid;
 N,4-dimetyl- N-[(1R,2S)-2-(1-pyrrolidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-
 benzensulfonamid;
 N,4-dimetyl- N-[(1R,2S)-2-(1-pyrrolidiny)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-
 35 benzensulfonamid;
 N-hydroksy-4-({metyl[(1R,2S)-2-(pyrrolidiny)-1,2-dihydro-1-
 naftalenyl]amino}sulfonyl)-N-oksobenzenaminium;

N-metyl-4-nitro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-benzensulfonamid;

(1*R*,2*S*)-*N*-metyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin;

N[(1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-4-metylbensulfonamid;

5 *N*[(1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]-4-metylbensulfonamid;

4-metyl- *N*[(1*R*,2*S*)-2-fenoksy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]bensulfonamid;

(1*R*,2*S*)-1-[[[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl]acetat;

(1*R*,2*S*)-1-[[[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydro-2-naftalenyl] benzoat;

(1*R*,2*S*)-1-[[[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydro-2-naftalenyl] pivalat;

10 *N*-[(1*R*,2*S*)-1,2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenyl]-2-(trimetylsilyl)etansulfonamid;

tert-butyl (1*R*,2*S*)-2-metoksy-1,2-dihydro-1-naftalenylkarbamat; og

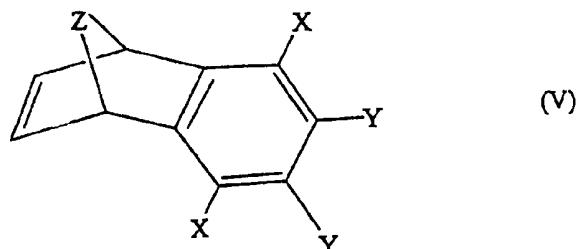
4-nitro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(1-pyrrolidinyl)-1,2-dihydro-1-naftalenyl]bensulfonamid.

11.

15 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel I ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter omsetning av en forbindelse av formel ROH med en forbindelse av formel V:

20



25

hvor R, X, Y, og Z er som definert i krav 1;

og hvor reaksjonen katalyseres av $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ i nærvær av en kiral fosfinligand.

12.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at

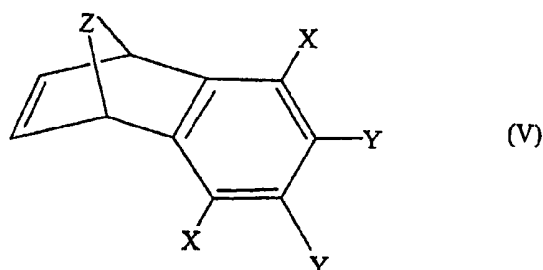
fosfinliganden velges fra gruppen bestående av: DPPF; (R)-(S)-BPPFA; og (R)-(S)-PPF- P^tBU_2 .

13.

35 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel II ifølge krav 3,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter omsetning av en forbindelse av formel ROH med en forbindelse av formel V:

5



hvor R, X, Y, og Z er som definert i krav 3;

10 og hvor reaksjonen katalyseres av $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ i nærvær av en kiral fosfinligand.

14.

Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d a t fosfinliganden er (S)-(R)-PPF- P^tBu_2 .

15

15.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel III ifølge krav 5,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter:

(a) fremstilling av en forbindelse av formel I ifølge fremgangsmåten i krav 11;

20

og

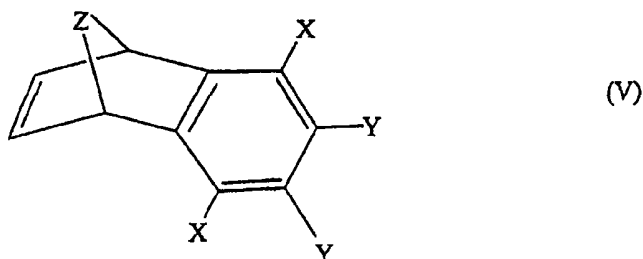
(b) omsetning av forbindelsen dannet i trinn (a) med et salt av tert-butyl-dimetylsilylsyre.

16.

25 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel IV ifølge krav 6,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter omsetning av en forbindelse av formel $\text{R}_9\text{-(CH}_2)_t\text{NHR}_8$ med en forbindelse av formel V

30



hvor R_8 , R_9 , t, X, Y, og Z er som definert i krav 1 og hvor reaksjonen katalyseres av:

35 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ i nærvær av en kiral fosfinligand.

17.

Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t fosfinliganden velges fra gruppen bestående av: DPPF; (R)-(S)-BPPRA; og (R)-(S)-PPF-P^tBu₂.

5

18.

Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R₉ sammen med N danner en ring valgt fra gruppen bestående av: en ptalamidring, en pyrrolidinring; en piperidinring; en tetrahydrokinolinring; og en indolring; hvor nevnte ringstruktur eventuelt er substituert ved én eller flere posisjoner med en gruppe valgt fra: en C₁-C₃ alkyl; en C₁-C₃ alkoksy; Cl; F; NO₂; og CF₃.

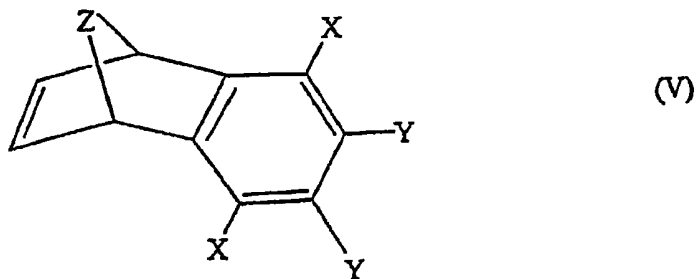
10

19.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel IV ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter omsetning av en forbindelse av formel R₉ – (CH₂)_tNHR₈ med en forbindelse av formel V

15

20



25

hvor R₈, R₉, t, X, Y og Z er som definert i krav 6 og hvor reaksjonen katalyseres av: [Rh(COD)Cl]₂ i nærvær av en kiral fosfinligand.