

Neue Synthesen für Ibuprofen und Naproxen¹⁾

Erwin K. A. Wolber und Christoph Rüchardt*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

Eingegangen am 16. Januar 1991

Key Words: Isocyanide – cyanide rearrangement / Ibuprofen / Naproxen / Optically active 1-arylethylamines

New Syntheses of Ibuprofen and Naproxen

A new route for the synthesis of α -arylpropionic acids, in particular for the two most important non-steroidal antiinflammatory compounds Ibuprofen (**5**) as well as racemic and optically active Naproxen (**12**), has been developed. *N*-(1-Arylethyl)formamides **2**, **9** are dehydrated to the corresponding

isocyanides **3**, **10**, and these are rearranged by flash pyrolysis to α -arylpropionitriles **4**, **11** which are converted into α -arylpropionic acids **5**, **12** by hydrolysis under standard conditions. The intermediate 1-(6-methoxy-2-naphthyl)-ethylamine is resolved via its tartrate or mandelic salts.

Unter den entzündungshemmenden (Antiphlogistika), schmerzstillenden (Analgetika) und fiebersenkenden Arzneimitteln (Antipyretika) ist das im Jahr 1897 von Felix Hoffmann durch Acetylierung von Salicylsäure, dem wirksamen Bestandteil der Weidenrinde, eingeführte Aspirin das bekannteste^{2,3)}.

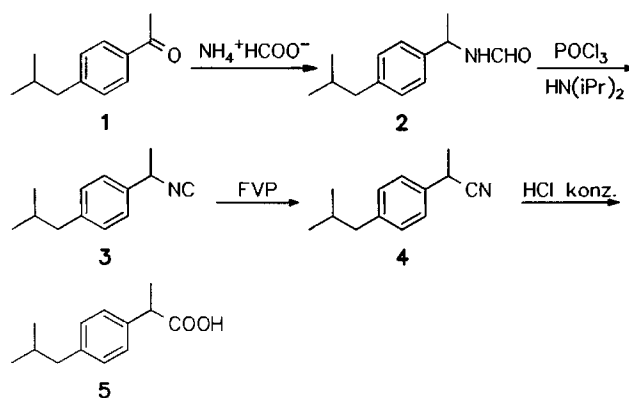
Ein Fortschritt in der Behandlung von Entzündungen, wie z. B. der Arthritis, war die Entdeckung des Arylessigsäurederivats Indomethacin⁴⁾ und schließlich der Verbindungskategorie der α -Arylpropionsäuren⁴⁾, deren wichtigste Vertreter Ibuprofen (**5**) und Naproxen (**12**) sind. Diese Verbindungen greifen einerseits die Magenschleimhäute weniger an als Aspirin²⁾ und zeigen andererseits nicht die gefährlichen Nebenwirkungen des entzündungshemmend wirkenden Cortisons. Diese Klasse neuerer Antiphlogistika wird deshalb auch als „Nichtsteroidale Entzündungshemmer“ bezeichnet²⁾. In vitro wurde gezeigt, daß α -Arylpropionsäuren allgemein in der (*S*)-(+)-Konfiguration aktiver sind als die Racemate^{2,3)}. Es befinden sich jedoch, bis auf Naproxen, die Racemate im Handel, weil die enantiomeren Säuren in vivo, wenn sie als Coenzym-A-thioester vorliegen, racemisiert werden⁵⁾. Warum (*S*)-(+)-Naproxen sich anders verhält und 28mal wirksamer ist als das Racemat, ist ungeklärt.

Die technischen Synthesen^{6,7)} von Ibuprofen (**5**) und Naproxen (**12**) basieren heute auf der Alkylierung von Arylessigsäuren, die nach Willgerodt erhalten werden, und auf der in jüngerer Zeit von Giordano und Mitarbeitern⁸⁾ entwickelte Umlagerung von α -Halogenpropiofenon-acetalen, die es erlaubt, (*S*)-(+)-Naproxen in einer stereospezifischen Synthese in wenigen Stufen zu synthetisieren.

Für Naproxen ist die Gewinnung des optisch aktiven (*S*)-(+)-Enantiomeren nach wie vor eine Herausforderung⁹⁾. Neben der klassischen Racematspaltung^{9b)} und der chiralen Resolution bei der Alkohololyse des Naproxenanhydrids^{9c,d)} kann man *S*-**12** auch durch enzymatische Spaltung des racemischen Methylesters in 39proz. Ausbeute und $\geq 98\%$ opt. Ausb. erhalten^{9e)}.

Ergebnisse

Die in dieser Arbeit beschriebenen neuen Synthesewege für racemisches **5** und racemisches und optisch aktives **12** bedienen sich der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung, die unter den Bedingungen der Blitzpyrolyse, wie früher gezeigt¹⁰⁾, in fast quantitativer chemischer und optischer Ausbeute verläuft.

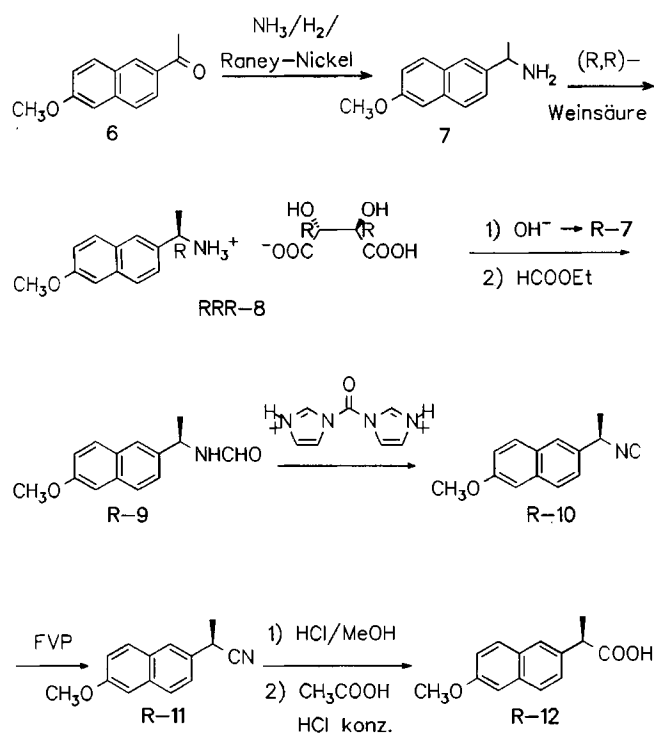


Zur Synthese von Ibuprofen (**5**) wurde das aus (4-Isobutylphenyl)ethanon (**1**) gewonnene *N*-[1-(4-Isobutylphenyl)ethyl]formamid (**2**) mit POCl_3 /Diisopropylamin mit 71% Ausbeute zum Isocyanid **3** dehydratisiert. Durch Blitzpyrolyse¹⁰⁾ bei 575–600°C und 10^{-3} – $3 \cdot 10^{-4}$ mbar wurde dieses in 92proz. Ausbeute in das Cyanid **4** umgelagert. Als Nebenreaktion trat zu 8% Cyanwasserstoff-Eliminierung ein. Aus **4** wurde mit konz. HCl/Ether (1:1) in langsamer Reaktion bei 40°C in 75proz. Ausbeute Ibuprofen (**5**) erhalten. Da sich das Verfahren optimieren läßt, sollte es sich auch für eine technische Durchführung eignen.

Die Synthese von racemischem Naproxen (**12**) verläuft analog, wobei lediglich nachteilig ist, daß die Friedel-Crafts-Acylierung des 2-Methoxynaphthalins in Nitrobenzol durchgeführt werden muß¹¹⁾, wenn isomerenreines 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethanon (**6**) erhalten werden soll.

Durch Variation der Aufarbeitung konnte die Ausbeute auf 59–64% gesteigert werden¹². Die Leuckart-Wallach-Reduktion zum racemischen *N*-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]formamid (**9**) verlief in 89proz. Ausbeute, die Überführung in das Isocyanid **10** mit $\text{POCl}_3/\text{HN}(\text{iPr})_2$ in 89proz. Ausbeute und die Blitzpyrolyse zum Cyanid **11** in 98proz. Ausbeute. Aus **11** wurde mit Chlorwasserstoff in Methanol der Methylester und durch anschließende Hydrolyse **12** in 81proz. Ausbeute erhalten.

Da chirale Amine häufig leicht in die Enantiomeren gespalten werden können, versuchten wir die Synthese von optisch aktivem **12** über [1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]amin (**7**). Hierzu wurde *rac*-**7** durch reduktive Aminierung des Ketons **6** mit Ammoniumacetat und $\text{H}_2/\text{Raney-Nickel}$ in Dioxan mit einem hundertfachen Überschuß von flüssigem Ammoniak im Autoklaven¹³ in 82proz. Ausbeute dargestellt.



Das Amin wurde mit einem Äquivalent (2*S*,3*S*)-Weinsäure in Ethanol versetzt, wobei sich das kristalline Salz abschied, aus dem durch mehrfaches Umlösen aus Ethanol reines [(*S*)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]ammonium-(2*S*,3*S*)-tartrat (**8**) in 35proz. Ausbeute isoliert wurde¹⁴. Hieraus wurde das reine *S*-Amin **7** in 95proz. Ausbeute erhalten. Bei Verwendung von (2*R*,3*R*)-Weinsäure wurde in gleicher Weise **7** mit gleichem Schmelzpunkt und entgegengesetztem Drehwert dargestellt. Die optische Reinheit wurde durch NMR- und GC-Analyse des (*R*)-(-)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propanamids bestätigt.

Auch mit optisch aktiver Mandelsäure gelingt die Racematspaltung. So wurde aus (*S*)-Mandelsäure und **7** in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ ein Salz isoliert, aus dem durch viermalige Kristallisation aus wäßrigem Ethanol das (*R*)-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]ammoniumsalz der (*S*)-Mandelsäure

(26%) isoliert wurde. Mit halbkonz. NaOH setzte man daraus quantitativ und in 97,8proz. optischer Reinheit das Amin **7** frei, welches die gleichen physikalischen Daten wie dasjenige aus der Weinsäuretrennung besaß.

Eine enzymatische Racematspaltung ist uns ebenfalls gelungen¹⁵. Butansäure-2,2,2,-trifluorethylester und *rac*-**7** wurden in Gegenwart der Protease Subtilisin (50 h, 40°C) enantioselektiv zu *N*-[(*S*)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]-butanamid in 38proz. chemischer Ausbeute und 91proz. Enantiomerenüberschuß (HPLC) umgesetzt.

Versuche, optisch aktives **7** durch bevorzugte Kristallisation des Zimtsäuresalzes¹⁶ von **7** zu gewinnen, sind nicht möglich, da es sich bei dieser Verbindung um ein wirkliches Racemat und nicht um ein Konglomerat handelt, wie DSC-Untersuchungen zeigten. Die asymmetrische Reduktion des 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethanonoxim-*O*-methylethers¹⁷ könnte ein möglicher Weg zur Synthese von optisch aktivem **7** sein.

Die Synthese von optisch aktivem **12** wurde in der (*R*)-Reihe durchgeführt, in der (*S*)-Reihe wurde die Reaktionssequenz bis zum Cyanid **11** durchgeführt. **7** wurde durch Kochen mit Ameisensäure-methylester in 85proz. Ausbeute in (*R*)-*N*-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]formamid (**9**) übergeführt, aus dem mit Oxomethylenbis(3*H*⁺-imidazolium)bis(methansulfonat)¹⁸ das Isocyanid **10** racemisierungsfrei in 70proz. Ausbeute erhalten wurde. Beim Versuch, mit Phosphoryltrichlorid/Diisopropylamin zu dehydratisieren, trat stets partielle Racemisierung ein. Aus **10** erhielt man durch Blitzpyrolyse bei 600°C/10⁻⁴ mbar quantitativ das Cyanid **11**, das durch Pinner-Reaktion mit Methanol/Chlorwasserstoff in 96proz. Ausbeute in den (*R*)-Naproxen-methylester übergeführt wurde. Die optische Reinheit folgt aus Shift-Versuchen mit $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. Aus dem Methylester wurde mit einem Gemisch aus Salzsäure und Essigsäure bei 85°C (*R*)-Naproxen (**12**) in 90proz. Ausbeute dargestellt. Zur Prüfung der optischen Reinheit wurde **12** über das Säurechlorid mit (*S*)-1-Phenylethylamin in das (*S*)-1-Phenylethylamid übergeführt¹⁹, das gaschromatographisch auf seine Diastereomerenzusammensetzung analysiert wurde. Danach betrug die optische Reinheit von **12** 95%. Die hier beschriebene Synthese von Naproxen (**12**) verläuft in allen Stufen mit hohen Ausbeuten und sollte sich auf einen großen Maßstab übertragen lassen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 90 MHz, Varian EM 390; 250 MHz, Bruker WM 250 MHz; 400 MHz, Bruker AM 400; interner Standard TMS; dd bedeutet doppeltes Duplett. — ¹³C-NMR²⁶: 20 MHz, Bruker WP 80; 100 MHz, Bruker AM 400. — IR: Perkin Elmer 457 und 398. — MS: Finnigan MAT 44 S. — GC: Carlo Erba GC 6000 Vega Series und HRGC 5300 Vega Series; N₂-Trärgas, Flow 2 ml/min; Detektor FID; Integrator HP 3392; Säule SE 30 25 m, Innendurchmesser 0,32 mm, Filmdicke 0,25 µm, Injektor 250°C, Split 1:20; Säule OV 1701 35 m, Innendurchmesser 0,32 mm, Filmdicke 0,25 µm, „cold on column“. — Optische Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin Elmer), 1-dm-Küvette. — Mikroanalysen: Perkin-El-

mer-Elemental-Analyser 240. — DSC: DSC-2C (Perkin Elmer). — HPLC: Säule [Chiracel OB-N, speziell für Amine modifizierte Säule Chiracel OB; Fa. Daicel (Europa) GmbH, Vertrieb durch Fa. Baker Chemikalien]; *n*-Hexan mit 5% 2-Propanol; flow: 1.0 ml/min. Die HPLC-Analysen wurden mit einem Waters-System durchgeführt (Pumpe 510; Injektor U 6 K. — Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Wasserfreie Lösungsmittel: Dichlormethan: über P₂O₅ gekocht, destilliert und über basisches Al₂O₃ chromatographiert. — Nitrobenzol: über P₂O₅ gekocht und destilliert. — Ethanol: über Na gekocht und über Kolonne destilliert. — Pyridin: über CaH₂ gekocht und zweimal destilliert. — Acetonitril: über CaH₂ gekocht und über Kolonne destilliert. — 3-Methyl-3-pentanol: über Na gekocht und über Kolonne destilliert.

1. Synthese von Ibuprofen (5)

a) *(4-Isobutylphenyl)ethanon* (1) wurde nach Baddley²⁰⁾ synthetisiert. Ausb. 16.2 g (92%) 1 als gelbliches Öl, Sdp. 125–127°C/13 Torr (Lit.²¹⁾ 125°C/16 Torr, Reinheit 99% (GC). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1685 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.90 [m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.53 [d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.59 (s, 3H, COCH₃), 7.22 und 7.88 (AA'BB', *J* = 8 Hz, 4H, arom. H).

b) *N-[1-(4-Isobutylphenyl)ethyl]formamid* (2)²²⁾: 8.81 g (50.0 mmol) 1 und 12.7 g (200 mmol) Ammoniumformiat wurden 3 h auf 150°C und danach weitere 3 h auf 185°C erhitzt. Das erhaltene braune Öl wurde fraktioniert: 10.3 g (100%) 2, Sdp. 130°C/0.02 Torr, Schmp. 43–45°C, Reinheit >99% (GC). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3290 cm⁻¹ (NH), 1660 (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): *E*-Form (80%) δ = 0.90 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.50 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.84 [nonett, *J* = 7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.45 [d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 5.18 (quint, *J* = 7 Hz, 1H, CHNH), 6.22 (s, 1H, NH), 7.05–7.29 (m, 4H, arom. H), 8.11 (s, 1H, CHO), *Z*-Form (20%) δ = 0.90 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.51 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.84 [nonett, *J* = 7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.47 [d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 4.64 (quint, *J* = 7 Hz, 1H, CHNH), 6.41 (s, 1H, NH), 7.05–7.29 (m, 4H, arom. H), 8.11 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CHO).

C₁₃H₁₉NO (205.3) Ber. C 76.06 H 9.33 N 6.82
Gef. C 76.35 H 9.25 N 6.88

c) *1-(4-Isobutylphenyl)ethylisocyanid* (3)²³⁾: Eine Lösung aus 7.18 g (35.0 mmol) 2 in 35 ml wasserfreiem Dichlormethan und 13.3 ml (9.61 g, 95 mmol) frisch destilliertem Diisopropylamin wurde bei 0–5°C Innentemp. tropfenweise unter Rühren mit 3.3 ml (5.73 g, 35.0 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Anschließend rührte man noch 1 h bei dieser Temp. und 1 weitere h bei Raumtemp. Danach wurden 35 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung derart zugegeben, daß die Innentemp. 30°C nicht überstieg. Nach weiterem einstündigen Rühren folgte Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 50 ml Wasser und 50 ml CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige noch 2mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das nach Eindampfen zurückgebliebene gelbbraune Öl wurde destilliert: 4.65 g (71%) 3, Sdp. 86–87°C/0.6 Torr, Reinheit 97% (GC). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2140 cm⁻¹ (NC). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.65 (m, 3H, CHCH₃), 1.83 [nonett, *J* = 7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.47 [d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 4.75 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CHCH₃), 7.18 (m, 4H, arom. H).

d) *1-(4-Isobutylphenyl)ethylcyanid* (4)^{10,24)}: 1.32 g (7.05 mmol) 3 wurden durch Blitzpyrolyse¹⁰⁾ isomerisiert. Luftbadtemp. ≈ 150°C, Pyrolysofentemp. 575–600°C, Pyrolyserohr (Quarz), Durchmesser 25 mm, *l* = 42.5 cm (ohne Füllung); Druck: 10⁻³ bis 3 · 10⁻⁴ mbar. Ausb. 1.29 g (98%) 4, Reinheit 92% (GC), 8% 1-(4-Isobu-

tylphenyl)ethen. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2240 cm⁻¹ (CN). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.62 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.85 [nonett, *J* = 7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2.46 [d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 3.87 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CHCH₃), 7.15 und 7.26 (AA'BB', *J* = 8 Hz, 4H, arom. H).

e) *2-(4-Isobutylphenyl)propansäure* (Ibuprofen, 5): 1.57 g (8.38 mmol) 4, 11 ml konz. HCl und 11 ml Ether wurden zusammengegeben und 1 Woche auf 40°C erwärmt. Die Mischung wurde auf Wasser gegossen und 3mal mit Ether extrahiert. Ausb. 1.3 g (75%) 5, Schmp. 70–71°C (Petrolether 30–50°C) [Lit.^{24a)} 74°C (Heptan)]. — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3700–2300 cm⁻¹ (OH, breit), 1705 (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 [d, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂CH(CH₃)₂], 1.53 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.88 [nonett, *J* = 7 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 3.75 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CHCH₃), 7.14 und 7.26 (AA'BB', *J* = 8 Hz, 4H, arom. H), 10.37 [s (breit), 1H, CO₂H].

2. Synthese von Naproxen (12)

a) *1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethanon* (6)¹¹⁾: Die Synthese wurde analog der Organic-Synthesis-Vorschrift^{11a)} durchgeführt, die Aufarbeitung wurde wie folgt verbessert: Abtrennen und Waschen der schwarzen, organischen Phase. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Einengen der organischen Phasen wurde zunächst Nitrobenzol im Wasserstrahlvak. entfernt und dann das zurückgebliebene Öl bei 0.1 Torr destilliert. Dabei wurde ein bei 98–100°C schmelzender, gelber Feststoff erhalten, der aus Ethanol umkristallisiert wurde: 39.7 g (64%) (Lit.^{11a)} 45–48%) 6, Schmp. 105–106°C (Lit.^{11a)} 106.5–108°C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3H, COCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 7.21 (m, 2H, arom. H), 7.81 (dd, *J* = 8/2 Hz, arom. H), 8.02 (dd, *J* = 8/2 Hz, 1H, arom. H), 8.39 (s, 1H, arom. H).

b) *[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]amin* (*rac*-7, *R*-7, *S*-7)^{13,25)}: 20.0 g (99.9 mmol) 6, 2.40 g (31.1 mmol) Ammoniumacetat, 200 ml trockenes Dioxan und ≈ 3.0 g Raney-Nickel wurden in einen eisgekühlten Autoklaven vorgelegt und ca. 60 ml flüssiges Ammoniak zugegeben. Die Mischung wurde dann bei 100°C und 100 atm H₂-Druck 3 h geschüttelt. Nach Abkühlen wurde das Ammoniak über Nacht verdampft. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde eingengt: 16.5 g (82%) *rac*-7, Schmp. 69–71°C, Reinheit >99% (GC). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm⁻¹ (NH). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (d, *J* = 7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.54 [s (breit), 2H, NH₂], 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (q, *J* = 7 Hz, 1H, CHCH₃), 7.09–7.18 (m, 2H, arom. H), 7.44 (dd, *J* = 8/2 Hz, 1H, arom. H), 7.66–7.74 (m, 3H, arom. H). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.66 (CHCH₃), 51.34 (CHCH₃), 55.29 (OCH₃), 105.89 C₁, 118.77 C₁, 123.69 C₁, 125.06 C₁, 127.07 C₁, 129.05 C_q, 129.27 C₁, 133.79 C_q, 143.04 C_q, 157.56 C_q.

c) *[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]ammonium-tartrat* (*RRR*-8)²⁵⁾: Aus 20.4 g (101 mmol) *rac*-7 wurde mit 15.2 g (101 mmol) (*2R,3R*)-Weinsäure in Ethanol das Tartrat 8 gebildet, das mehrere Male aus EtOH/H₂O umkristallisiert wurde. Ausb. 10.9 g (31%) *RRR*-8, Schmp. 227–229°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$ = +25.68 (*c* = 1 in EtOH absol.).

C₁₆H₂₁NO₇ (351.4) Ber. C 58.11 H 6.02 N 3.99
Gef. C 57.93 H 5.98 N 3.91

d) (*R*)-*[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]amin* (*R*-7)²⁵⁾ wurde aus 8.55 g (24.3 mmol) *RRR*-8 durch Rühren mit halbkonz. NaOH und Ether freigesetzt. Abtrennen der organischen Phase und Trocknen mit NaOH ergab 4.50 g (92%) *R*-7, Schmp. 86.5–88°C, Reinheit 98% (GC). — ¹H- und ¹³C-NMR, IR wie für *rac*-7.

Dieses Amin wurde mit (*R*)-(-)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoylchlorid²⁷⁾ zum Amid umgesetzt²⁸⁾. Gaschromatogra-

phisch wie auch NMR-spektroskopisch konnte kein zweites Diastereomer beobachtet werden.

e) *[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]ammonium-tartrat* (SSS-8)²⁹: Um (S)-(-)-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]amin (S-7) zu erhalten, wurde *rac-7* analog der obigen Vorschrift mit (2S,3S)-Weinsäure zu SSS-8 mit $[\alpha]_D^{25} = -25.00$ ($c = 1$ in EtOH absol.) umgesetzt. Hierbei wurde S-7 mit 33% Ausbeute aus *rac-7* erhalten. Schmp. 88 °C, $[\alpha]_D^{25} = -26.50$ ($c = 1$ in EtOH absol.), Reinheit 99% (GC). – ¹H- und ¹³C-NMR, IR wie für *rac-7*.

f) *[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]ammonium-cinnamat*²⁹: Analog der Vorschrift für das Tartrat wurden R-7 und *rac-7* äquimolar mit Zimtsäure umgesetzt. Zu 5.41 g (26.8 mmol) *rac-7*, gelöst in EtOH, wurden 3.97 g (26.8 mmol) Zimtsäure, ebenfalls gelöst in EtOH, getropft. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ether gewaschen. Umkristallisation aus wäßrigem Ethanol ergab 8.72 g (93%) *rac-7*-Cinnamat, Schmp. 180–181 °C [179.8 °C (DSC)].

Aus 0.66 g (3.3 mmol) R-7 und 0.49 g (3.3 mmol) Zimtsäure wurde wie oben das R-7-Cinnamat erhalten, Ausb. 0.93 g (81%), Schmp. 191–192 °C [191.3 °C (DSC)], $[\alpha]_D^{20} = +17.90$ ($c = 0.58$ in DMSO). Um festzustellen ob es sich bei diesem Salz um ein Konglomerat oder ein Racemat handelt, wurde eine DSC-Untersuchung durchgeführt. Bei einem Konglomerat stellt das 50:50-Gemisch von R- und S-Verbindung ein Eutektikum dar, wogegen das Racemat ein lokales Schmelzpunktmaximum besitzt²⁹. Da das Zwei-Phasen-Diagramm für die beiden zu erwartenden Möglichkeiten symmetrisch ist, wurden folgende Mischungen untersucht: [(R:S) und Schmp.] 50:50 179.8 °C, 62:38 172.6 °C, 75:25 178 °C (Aufgrund der Form des Peaks ist die Genauigkeit gegenüber den anderen Peaks etwas geringer.) und 173.1 °C, 100:0 191.3 °C. Die Mischung 62:38 mit Schmp. 172.6 °C stellt zufällig ein Eutektikum dar. Verifiziert wurde dieser Schmp. bei der Untersuchung des 75:25-Gemisches, bei dem der Schmp. für das Eutektikum zu 173.1 °C bestimmt wurde. Diese vier Punkte genügen, um eine qualitative Zuordnung zu einem der beiden theoretisch möglichen zwei-Phasen-Systemen zu machen. Es handelt sich bei dem untersuchten System also um ein Racemat und nicht um ein Konglomerat, was zur Folge hat, daß eine bevorzugte Kristallisation nicht möglich ist.

g) *Enantioselektive, enzymatische Amidierung*¹⁵

N-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]butanamid

Aus 7 mit *Butanoylchlorid*/Pyridin: 0.40 g (2.0 mmol) *rac-7* wurden in 0.18 ml (2.3 mmol) wasserfreiem Pyridin und 2.0 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Hierzu wurden 0.22 ml (2.1 mmol) *Butanoylchlorid* getropft, und es wurde 8 h gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und jeweils 2mal mit 10 ml konz. NH₃ und mit 20 ml 2 N HCl gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wurde eingeeengt und aus 50 ml *n*-Hexan, 5 ml Essigester und 2 ml CHCl₃ umkristallisiert: 0.40 g (75%) *N*-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]butanamid, Schmp. 113–114 °C, Reinheit 99% (GC). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3235$ cm⁻¹, 3220 (NH), 3040, 2985, 2940, 2910, 2855, 2820 (CH), 1620, 1540 (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.56 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.67 (sext, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.17 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (quint, $J = 7$ Hz, 1H, CHCH₃), 5.85 [d (breit), $J = 7$ Hz, 1H, NH], 7.08–7.18 (m, 2H, arom. H), 7.39 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.64–7.74 (m, 3H, arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 13.74$ (CH₂CHCH₃), 19.20 (CH₂CH₂CH₃), 21.55 (CHCH₃), 38.79 (CH₂CH₂CH₃), 48.50 (CHCH₃), 55.30 (OCH₃), 105.63 C_t, 119.02 C_t, 124.39 C_t, 125.36 C_t, 127.79 C_t, 128.76 C_q, 129.74 C_t, 133.83 C_q, 138.36 C_q, 157.70 C_q, 172.13 (C=O).

*Enzymatisch*¹⁵: 210.1 mg (1.044 mmol) *rac-7*, 15.94 mg Subtilisin [aus *Bacillus subtilis* (Fa. Serva)] und 0.15 ml (1.00 mmol) *Butansäure-2,2,2-trifluorethylester*³⁰ wurden zusammen in 5 ml wasserfreiem 3-Methyl-3-pentanol suspendiert und auf 40 °C temperiert. Nach 50 h konnte gaschromatographisch ein Umsatz von 40% beobachtet werden. Daraufhin wurde die Protease mit einem Mikrofilter abfiltriert und die Lösung bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und mit halbkonz. HCl extrahiert. Die etherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen verblieben 79.8 mg (38%) *N*-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]butanamid, Reinheit >99% (GC), 91% ee (HPLC).

h) *N-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]formamid* (9): Racemisches 9 wurde analog der Synthese von 2 aus 11.5 g (50.0 mmol) 6 und 12.8 g (210 mmol) Ammoniumformiat hergestellt. Ausb. 10.2 g (89%) 9, Schmp. 120–122 °C, Reinheit >99% (GC). – IR (CH₂Cl₂): $\tilde{\nu} = 1685$ cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): *E*-Isomer (80%), $\delta = 1.57$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.33 (quint*, $J = 7$ Hz, ³J_{CH/CH₃} = ³J_{CH/NH}, 1H, CH), 6.05 (s, 1H, NH), 7.07–7.78 (m, 6H, arom. H), 8.17 (s, 1H, CHO). *Z*-Isomer (20%), $\delta = 1.60$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (quint*, $J = 7$ Hz, ³J_{CH/CH₃} = ³J_{CH/NH}, 1H, CH), 6.22 (s, 1H, NH), 7.07–7.78 (m, 6H, arom. H), 8.17 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CHO). * In [D₄]Methanol kann wegen des schnellen NH/ND-Austauschs nur ein Quartett beobachtet werden. – ¹³C-NMR (CDCl₃): *E*-Isomer, $\delta = 21.57$ (CHCH₃), 47.57 (CHCH₃), 55.32 (OCH₃), 105.86 C_t, 119.11 C_t, 124.51 C_t, 125.15 C_t, 127.42 C_t, 128.84 C_q, 129.39 C_t, 134.00 C_q, 137.77 C_q, 157.90 C_q, 160.27 (CHO). *Z*-Isomer $\delta = 23.43$ (CHCH₃), 51.67 (CHCH₃), 55.32 (OCH₃), 105.86 C_t, 119.35 C_t, 124.29 C_t, 125.15 C_t, 127.71 C_t, 128.84 C_q, 129.39 C_t, 134.00 C_q, 137.77 C_q, 157.90 C_q, 164.12 (CHO).

C₁₄H₁₅NO₂ (229.3) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11
Gef. C 73.54 H 6.52 N 5.92

i) *R-9 und S-9*³¹: 4.30 g (21.4 mmol) *R-7* wurden mit 150 ml Ameisensäure-ethylester übergossen, dann wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 h wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt und aus Ethanol umkristallisiert: 4.15 g (85%) *R-9*, Schmp. 126–127 °C, $[\alpha]_D^{20} = 196.4$ ($c = 0.4$ in CHCl₃), Reinheit >99% (GC). IR und ¹H-NMR siehe *rac-9*. – Das *S*-Enantiomere wurde analog synthetisiert. Hierbei wurde *S-9* mit 87% Ausbeute erhalten. Schmp. 125–126 °C, $[\alpha]_D^{20} = -196.0$ ($c = 0.4$ in CHCl₃) Reinheit >99% (GC). IR und ¹H-NMR siehe *rac-9*.

j) *1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethylisocyanid* (10): Racemisches 10 wurde analog zu 3 aus 1.52 g (6.63 mmol) 9, 2.50 ml (17.5 mmol) Diisopropylamin und 0.70 ml (7.5 mmol) POCl₃ hergestellt: 1.24 g (89%) 10, Schmp. 45 °C, Reinheit 96% (GC). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 2130$ cm⁻¹ (NC). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.75$ (dt, $J = 7/2$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.95 (qt, $J = 7/2$ Hz, 1H, CHCH₃), 7.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H, arom. H), 7.18 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.40 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.71–7.80 (m, 3H, arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 24.97$ (CHCH₃), 53.88 (t*, ¹J_{NC} = 6.25 Hz, CHCH₃), 55.34 (OCH₃), 105.88 C_t, 119.51 C_t, 123.68 C_t, 124.21 C_t, 127.76 C_t, 128.66 C_q, 129.47 C_t, 133.65 C_q, 134.34 C_q, 156.82 (t*, ¹J_{NC} = 4.7 Hz, NC), 158.26 C_q. t* = 1:1:1-Triplett. – MS (70 eV): m/z (%) = 211 (85.71) [M⁺], 196 (100.00) [M⁺ – CH₃], 153 (17.24), 141 (8.18).

C₁₄H₁₃NO (211.3) Ber. C 79.59 H 6.20 N 6.63
Gef. C 79.64 H 6.03 N 6.58

k) *R-10 und S-10*¹⁸: Unter N₂-Schutzgas, Eisbadkühlung und Rühren wurden 1.56 ml (24 mmol) Methansulfonsäure zu 1.95 g (12.0 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml wasserfreiem Acetonitril getropft. Zu dieser Suspension wurden 1.72 g (7.50 mmol)

R-9 in 10 ml Acetonitril gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde filtriert und mit Acetonitril gewaschen. Nach Einengen im Rotationsverdampfer wurde an 70 g Al₂O₃ (Akt.-Stufe Super I neutral) mit Essigester chromatographiert: 1.10 g (70%) R-10, Schmp. 70–72°C, $[\alpha]_D^{20} = +39.1$ ($c = 1.5$ in CHCl₃), Reinheit 97% (GC). IR und ¹H-NMR wie bei rac-10. – S-10: Schmp. 72–74°C, $[\alpha]_D^{20} = -38.6$ ($c = 1.3$ in CHCl₃), Reinheit >99% (GC). IR und ¹H-NMR wie bei rac-10.

l) 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethylcyanid (R-11 und S-11)¹⁰⁾: 0.80 g (3.8 mmol) R-10 aus dem obigen Versuch wurden bei 600°C Ofentemp. und einem Druck von 10⁻⁴ mbar blitzpyrolysiert. Dabei mußte das Isocyanid zur Verdampfung auf ≈100–120°C erhitzt werden. Ausb. 0.80 g (100%) R-11, Schmp. 99°C (Pentan/CH₂Cl₂ 10:1) [Lit.^{24b)} 81–82°C von rac-11], $[\alpha]_D^{20} = 29.7$ ($c = 1.05$ in CHCl₃ absol.), Reinheit 98%, 2% 6-Methoxy-2-vinylnaphthalin. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2240$ cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.70$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CHCH₃), 7.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H, arom. H), 7.19 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.40 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.75 (m, 3H, arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 21.41$ (CHCH₃), 31.26 (CHCH₃), 55.36 (OCH₃), 105.85 C_t, 119.58 C_t, 121.70 (CN), 124.94 C_t, 125.42 C_t, 127.93 C_t, 128.88 C_q, 129.34 C_t, 132.11 C_q, 134.12 C_q, 158.24 C_q. – MS (70 eV): m/z (%) = 212 (16.25), 211 (91.58) [M⁺], 197 (14.99), 196 (100.00) [M⁺ – CH₃], 153 (16.75).

S-11: Schmp. 97–98°C (Pentan/CH₂Cl₂ 10:1), $[\alpha]_D^{20} = -27.4$ ($c = 1.13$ in CHCl₃). Bezogen auf das (R)-Enantiomere ergibt sich eine optische Reinheit von 92.1%. – IR- und ¹H-NMR wie für R-11.

m) (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propansäure-methylester³²⁾: In eine Lösung von 0.50 g (2.3 mmol) R-11 in 250 ml MeOH wurde unter Eisbadkühlung während 2 h HCl-Gas geleitet. Da nach ca. 12 h bei Raumtemp. die Reaktion noch nicht beendet war, wurde unter Rückfluß erhitzt, bis nach 1 h kein Cyanid 11 mehr nachzuweisen war. Nach dem Erkalten wurde mit 3mal 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde im Rotationsverdampfer eingengt: 0.55 g (96%) (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propansäure-methylester, Schmp. 85–87°C [Lit.^{8b)} 88°C (S-Enantiomer)], $[\alpha]_D^{25} = -67.2$ ($c = 0.8$ in CHCl₃), O.R. = 86% [Lit.^{8b)} +78 ($c = 1$ in CHCl₃) (S-Enantiomer)], Reinheit 97% (GC). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 1730$ cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.57$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (q, $J = 8$ Hz, 1H, CHCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.10–7.17 (m, 2H, arom. H), 7.40 (dd, $J = 8.5/1.8$ Hz, 1H, arom. H), 7.64–7.74 (m, 3H, arom. H).

(S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propansäure-methylester: Schmp. 85–86°C [Lit.^{8b)} 88°C (S-Enantiomer)], $[\alpha]_D^{20} = +62.4$ ($c = 1$ in CHCl₃), O.R. = 80% [Lit.^{8b)} +78 ($c = 1$ in CHCl₃) (S-Enantiomer)], Reinheit 96% (GC). – ¹H-NMR mit 100 mol-% Eu(hfc)₃ ergab 85% ee.

n) (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propansäure (Naproxen, R-12)^{8b)}: 300 mg (1.23 mmol) (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propansäure-methylester wurde mit 1.2 ml CH₃CO₂H, 1.5 ml konz. HCl und 10.5 ml H₂O versetzt und ca. 18 h auf 85°C erhitzt. Danach konnte durch DC (Et₂O/*n*-Hexan 1:1) kein Ester ($R_f = 0.60$, Säure 0.10) mehr nachgewiesen werden. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin mit CH₂Cl₂ extrahiert und mit Na₂SO₄ getrocknet: 255 mg (90%) R-12, Schmp. 155°C [Lit.^{8b)} 154–157°C (S-Enantiomer)], $[\alpha]_D^{25} = -65.1$ ($c = 1$ in CHCl₃) [Lit.^{8b)} +68.5 ($c = 1$ in CHCl₃) (S-Enantiomer)], O.R. = 95%. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.58$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.86 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CHCH₃),

3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.05–7.16 (m, 2H, arom. H), 7.40 (dd, $J = 8/2$ Hz, 1H, arom. H), 7.62–7.73 (m, 3H, arom. H), 10.74 [s (breit), 1H, CO₂H]. – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 18.23$ (CHCH₃), 45.38 (CHCH₃), 55.40 (OCH₃), 105.88 C_t, 119.11 C_t, 126.25 C_t, 126.30 C_t, 127.33 C_t, 129.09 C_q, 129.40 C_t, 133.99 C_q, 135.03 C_q, 157.91 C_q, 180.54 (CO₂H).

Zur Ermittlung des ee-Wertes wurde R-12 mit Thionylchlorid in das Säurechlorid^{19b)} übergeführt und mit (S)-1-Phenylethylamin zu (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-N-[(S)-1-phenylethylpropanamid (R-12-S-1-PEA) umgesetzt^{19a)}, Schmp. 147–149°C [Lit.^{19a)} 166°C (S-12-R-1-PEA)], ee = 94% (GC).

CAS-Registry-Nummern

1: 36039-35-7 / 2: 132980-22-4 / 3: 132980-23-5 / 4: 58609-73-7 / 5: 15687-27-1 / 6: 3900-45-6 / (R)-7: 132951-65-6 / (S)-7: 132951-64-5 / (±)-7: 133097-30-0 / (±)-7-Cinnamat: 133097-31-1 / (R)-7-Cinnamat: 132980-28-0 / (RRR)-8: 132980-26-8 / (SSS)-8: 132980-27-9 / (R)-9: 132980-24-6 / (S)-9: 132980-30-4 / (±)-9: 133097-34-4 / (R)-10: 132980-25-7 / (±)-10: 133097-33-3 / (S)-10: 132980-31-5 / (R)-11: 108865-01-6 / (S)-11: 133097-35-5 / (R)-12: 23979-41-1 / (R)-12-methylester: 81623-44-1 / (S)-12-methylester: 26159-35-3 / (±)-N-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]butanamid: 132980-29-1 / Butansäure-2,2,2-trifluorethylester: 371-27-7 / N-[(S)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]butanamid: 133097-32-2 / 6-Methoxy-2-vinylnaphthalin: 63444-51-9

¹⁾ Aus der Dissertation E. K. A. Wolber, Universität Freiburg, in Vorbereitung.

²⁾ J. G. Lombardino, *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, J. Wiley & Sons, New York 1985.

³⁾ E. Bäuml, *Farben, Formeln, Forscher; Hoechst und die Geschichte der industriellen Chemie in Deutschland*, Pieper, München Zürich 1989.

⁴⁾ T. Y. Shen, *Angew. Chem.* **84** (1972) 512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11** (1972) 460.

⁵⁾ J. M. Mayer, M. Young, B. Testa, J.-C. Etter, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 1225.

⁶⁾ ^{6a)} J.-P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **42** (1986) 4095. – ^{6b)} E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, *Pharmazeutische Chemie*, S. 440, G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1982.

⁷⁾ Siehe Lit.²⁾, S. 303.

⁸⁾ ^{8a)} C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.* **96** (1984) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 413. – ^{8b)} C. Giordano, G. Castaldi, S. Cavicchioli, M. Villa, *Tetrahedron* **45** (1989) 4243, und zitierte Literatur.

⁹⁾ Für weiterführende Literatur siehe ^{9a)}. – ^{9a)} G.-I. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Kitajima, K. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5427. – ^{9b)} Syntex Corp., *Brit. Pat.* 1274273 (May 17, 1972) [*Chem. Abstr.* **77** (1972) 88157e]; Syntex Corp. (F. Alvarez, Inv.), *Ger. Offen.* 2159011 (June 8, 1972) [*Chem. Abstr.* **77** (1972) 88159g]; Syntex Corp. (F. Alvarez, Inv.), *US-Pat.* 3694476 (Sep. 26, 1972) [*Chem. Abstr.* **79** (1973) 42696t]. – ^{9c)} A. Franck, C. Rüdhardt, *Chem. Lett.* **1984**, 1431. – ^{9d)} J. P. Rasor, *Dissertation*, Universität Freiburg, 1989. – ^{9e)} Q.-M. Gu, C.-S. Chen, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1763; D. H. G. Crout, M. Christen in *Modern Synthetic Methods 1989* (R. Scheffold, Hrsg.), vol. 5, S. 20, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1989.

¹⁰⁾ ^{10a)} M. Meier, C. Rüdhardt, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1. – ^{10b)} R. F. C. Brown, *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*, 1. Aufl., Academic Press, New York 1980.

¹¹⁾ ^{11a)} L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau, J. Jacques in *Organic Synthesis* (W. E. Noland, Ed.), Coll. Vol. 6, S. 34, J. Wiley & Sons, New York 1988. – ^{11b)} Nippon Soda Co. Ltd., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 5951234* (Mrz. 24, 1984) [*Chem. Abstr.* **101** (1984) P 151604].

¹²⁾ J. R. Zoeller, C. E. Sumner, Jr., *J. Org. Chem.* **55** (1990) 319. Zoeller und Sumner beschrieben hier eine mit etwa 50% Ausbeute verlaufende Synthese von 3b aus Acetylaceton und Anisaldehyd, was insbesondere für die technische Synthese Vorteile bieten könnte.

¹³⁾ H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **706** (1967) 37.

- ¹⁴⁾ Es ist zu vermuten, daß sich R-8 unter den Bedingungen der Leuckart-Wallach-Reduktion – evtl. katalytisch – racemisieren läßt.
- ¹⁵⁾ ^{15a)} H. Kitaguchi, P. A. Fitzpatrick, J. E. Huber, A. M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3094. — ^{15b)} S. Riva, A. M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 3291. — ^{15c)} A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) 114.
- ¹⁶⁾ ^{16a)} K. Saigo, M. Kai, N. Yonezawa, M. Hasegawa, *Synthesis* **1985**, 214. — ^{16b)} K. Saigo, S. Ogawa, S. Kikuchi, A. Kasahara, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 1568. — ^{16c)} H. Nohira, M. Kai, M. Nohira, J. Nishikawa, T. Hoshiko, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1981**, 951.
- ¹⁷⁾ Y. Sakito, Y. Yoneyoshi, G. Suzukamo, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 223. — ^{17b)} S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Matsuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2039. — ^{17c)} S. T. Pickard, H. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5741. — ^{17d)} S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1859. — ^{17e)} Sumitomo Chemical Co. Ltd. (Y. Sakito, G. Suzukamo, Y. Yoneoshi, Inv.), Eur. Pat. Appl. EP 237,305 (16 Sep. 1987) [*Chem. Abstr.* **108** (1988) 150040a].
- ¹⁸⁾ G. Gieseemann, E. v. Hinrichs, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)*, **1982**, 79.
- ¹⁹⁾ ^{19a)} H. Spahn, *Arch. Pharm.* **321** (1988) 847. — ^{19b)} N. Büyüktimkin, A. Buschauer, *J. Chromatogr.* **450** (1988) 281.
- ²⁰⁾ G. Baddley, E. Wrench, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4943.
- ²¹⁾ C. Weygand, L. Mensdorf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68** (1935) 1825.
- ²²⁾ ^{22a)} A. W. Ingersoll in *Organic Synthesis* (A. H. Blatt, Ed.), Coll. Vol. 2, S. 503, J. Wiley & Sons, New York 1943. — ^{22b)} R. Leuckart, E. Bach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **19** (1886) 2128.
- ²³⁾ R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.
- ²⁴⁾ ^{24a)} W. A. Nugent, R. J. McKinney, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5370. — ^{24b)} T. Hiyama, M. Inoue, K. Saito, *Synthesis* **1986**, 645.
- ²⁵⁾ L. Gattermann, H. Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, 43. Aufl., S. 358, Berlin, New York 1982.
- ²⁶⁾ C_t bezeichnet die ¹³C-Absorption eines tertiären C-Atoms im Naphthalin-System; C_q bezeichnet ein entsprechendes quartäres C-Atom, es wurde keine Zuordnung getroffen.
- ²⁷⁾ G. Jeanneret-Gris, P. Pousaz, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 75.
- ²⁸⁾ J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 2543; J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 512.
- ²⁹⁾ J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilan in *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, J. Wiley & Sons, New York 1981.
- ³⁰⁾ Die Synthese erfolgte nach der Vorschrift von R. Filler, J. V. Fenner, C. S. Stokes, J. F. O'Brien, M. Hauptschein, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 2693.
- ³¹⁾ *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl. (E. Müller, Hrsg.), Bd. XI, 2, S. 28–30, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- ³²⁾ P. L. Compagnon, M. Miocque, *Ann. Chim. (Paris)* **5** (1970) 23.

[17/91]