

Pharmazie-relevante enantioselektive Katalysen - von den Modellen zu den Wirkstoffen

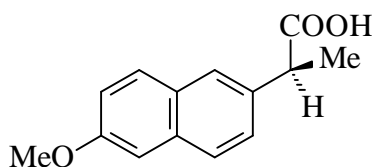
Teilprojekt B2

Prof. Dr. Henri Brunner, Institut für Anorganische Chemie,
Universität Regensburg, 93040 Regensburg

Naproxen-Derivate durch enantioselektive Decarboxylierung

Einleitung

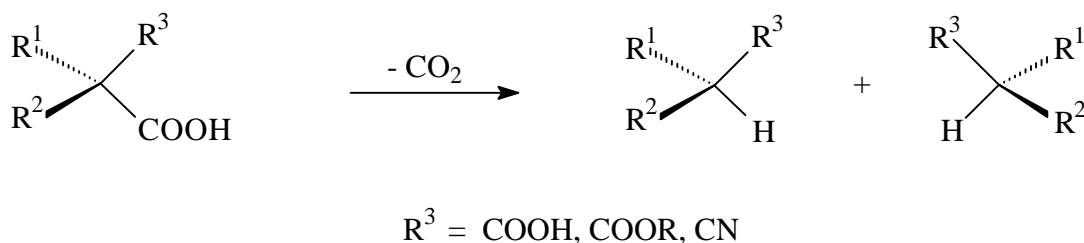
Naproxen ist eines der wichtigsten Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Naproxen ist der internationale Freiname für (*S*)-2-(6-Methoxynaphth-2-yl)propionsäure (Schema 1).¹ Die jährliche Produktion wurde 1992 auf etwa 1000 Tonnen im Jahr geschätzt. Der Fabrikpreis betrug 1990 etwa 140 bis 150 US\$ pro Kilogramm. Diese Zahlen unterstreichen die wirtschaftliche Bedeutung dieses Arzneimittels. Der Wegfall des Patentschutzes 1988 (in den USA 1993) führte zu einer globalen Marktausweitung.² Anfang 1994 befreite die Gesundheitsbehörde der Vereinigten Staaten ein niedrig dosiertes Naproxen-Präparat von der Rezeptpflicht (Handelsname Aleve). Analysten erwarten, daß dieses Präparat einen Marktanteil von 10 bis 20 Prozent aller durch den sogenannten Handverkauf abgesetzten Analgetika erreicht.²



Schema 1. Naproxen, (*S*)-1.

2-Arylpropionsäuren wie Naproxen treten in zwei enantiomeren Formen auf. Das (*S*)-Enantiomer ist etwa 28mal wirksamer als das (*R*)-Enantiomer.³ Deshalb wird nur das (*S*)-Enantiomer zur Behandlung eingesetzt. Eine enantioselektive Synthese ist daher unvermeidlich. Der hohe Marktanteil von Naproxen und die damit verbundene wirtschaftliche Bedeutung haben dazu geführt, daß viele enantioselektive Synthesen für Naproxen ausgearbeitet wurden. Im Rahmen von Teilprojekt B2 wurde eine neue Synthese von Naproxen-Derivaten durch basenkatalysierte enantioselektive Decarboxylierung entwickelt.

Viele aliphatische Carbonsäuren bzw. deren Salze lassen sich decarboxylieren, wenn bestimmte funktionelle Gruppen vorhanden sind.⁴ Malonsäure- und Cyanpropionsäurederivate erfüllen diese Voraussetzung (Schema 2).

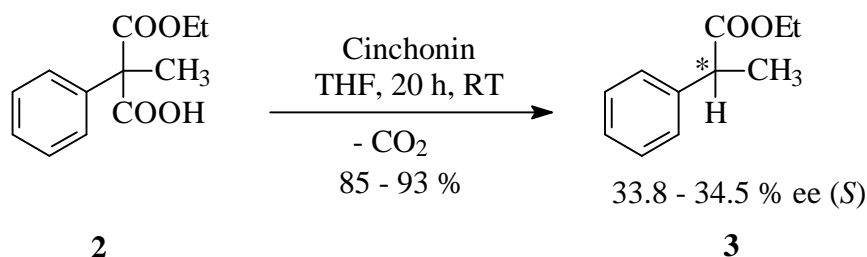


Schema 2. Decarboxylierung von Malonsäuren, deren Monoester und Cyanpropionsäuren.

Die Decarboxylierung kann sowohl thermisch als auch durch Zugabe von Basen erfolgen. Verwendet man chirale Basen (z. B. Alkaloide), so kann bei entsprechenden Substraten Enantioselektivität im Produkt induziert werden. Schon 1904 erhielt *Marckwald* nach dem Erhitzen des Brucinsalzes von Ethylmethylmalonsäure schwach optisch aktive 2-Methylbuttersäure.^{5,6} Bis Mitte der 80er Jahre wurde wenig über enantioselektive Decarboxylierungen berichtet.^{7,8} 1986 veröffentlichten *Toussaint et al.* eine Methode zur Decarboxylierung von Malonsäuren unter milden Bedingungen in Gegenwart von Cu_2O . Daraufhin wurde ein Katalysezyklus unter Beteiligung von Kupfer(I) postuliert.⁹ Mit CuCl und China-Alkaloiden als optisch aktive Basen konnten, in Abhängigkeit vom Substrat, Enantiomerenüberschüsse bis zu 36 % erzielt werden.^{10,11} Während die Isolierung neuer Kupfer(I)-Malonatkomplexe die Rolle des Metalls bei der Decarboxylierung von Malonsäuren und deren Derivaten bestärkten,¹² wurde in anderen Berichten die Bedeutung des Kupfers relativiert.^{11,13} Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Reaktion nicht durch Kupfer katalysiert wird.^{14,15} Stattdessen handelt es sich um einen reinen Baseneffekt. Der alleinige Zusatz von Aminen als Stickstoffbasen ohne Cu(I) -Salz reicht aus, um die Decarboxylierung zu induzieren.

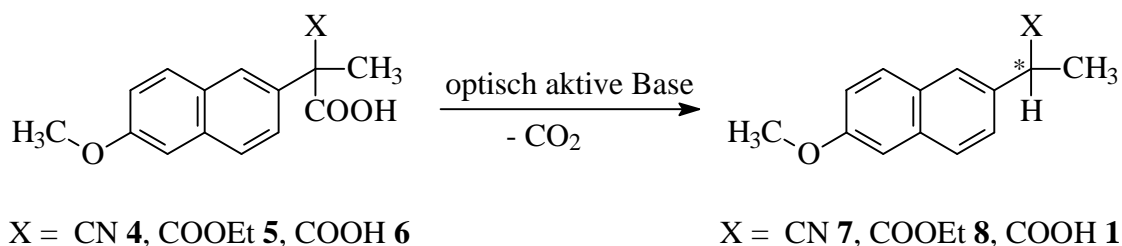
Die enantioselektive Decarboxylierung eignet sich zur Synthese optisch aktiver 2-Arylpropionsäuren. Als Modellsystem für Naproxen wurde die enantioselektive Decarboxylierung von

Methylphenylmalonsäuremonoethylester **2** untersucht (Schema 3).¹⁴ Das China-Alkaloid Cinchonin **14** erbrachte in THF bei einem Verhältnis Substrat : Alkaloid = 10 : 1 mit 33.8-34.5 % *ee* (*S*)-2-Phenylpropionsäureethylester **3** die besten Ergebnisse. Die Verwendung der Malonsäure selbst erwies sich als ungünstig, da zum Erreichen hoher Enantiomerenüberschuss Alkaloid erforderlich waren.



Schema 3. Enantioselective Decarboxylierung von Methylphenylmalonsäuremonoethylester **2**.

Verwendet man entsprechende Edukte, kann die enantioselective Decarboxylierung zur Darstellung von Naproxen und seinen Derivaten verwendet werden (Schema 4).^{16,17,18}

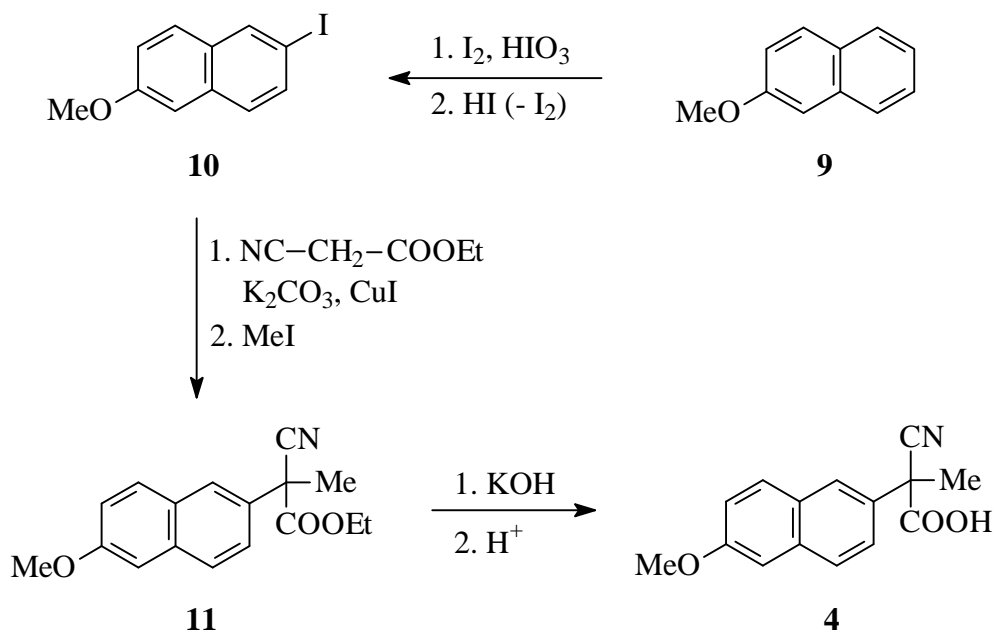


Schema 4. Decarboxylierung zu Naproxen-Derivaten.

Die 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure **4** wurde aufgrund ihrer effizienteren Synthese den Edukten **5** und **6** vorgezogen und deshalb standardmäßig als Substrat gewählt. Das nach der Decarboxylierung resultierende Naproxennitril **7** kann über den Imidoester in den Ester **8** überführt werden. Dieser kann zu Naproxen unter Erhaltung der optischen Aktivität hydrolysiert werden.¹⁹

Synthese von 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure **4**

Als Ausgangsstoff wurde das 2-Methoxynaphthalin **9** verwendet. Zum Aufbau von **4** muß zunächst ein Halogensubstituent in 6-Position eingeführt werden (Schema 5). Nach einer zweifachen Iodierung in 2- und 6-Position wurde der Halogensubstituent in *ortho*-Stellung zur Methoxygruppe durch Zugabe von Iodwasserstoffsäure unter Bildung von **10** wieder abgespalten.²⁰



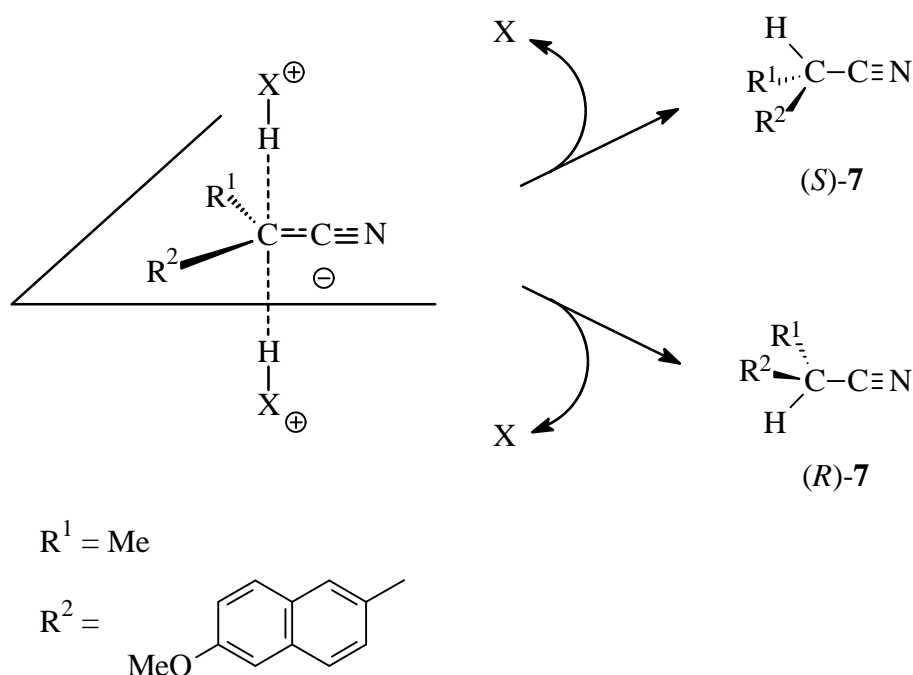
Schema 5. Darstellung von 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure **4**.

Eine kupferkatalysierte Kupplungsreaktion des Iodaromaten **10** mit Ethyl-cyanacetat und K_2CO_3 als Base mit nachfolgender Methylierung liefert den 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure-ethylester **11**.²¹ Das Substrat 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure **4** wird durch Esterhydrolyse von **11** erhalten.¹⁸

Enantioselektive Decarboxylierung

Durch Basenzusatz X wird das Katalyseprodukt **4** zum Carboxylat deprotoniert, was die Freisetzung von CO_2 ermöglicht. Es bildet sich intermediär ein planares Ketenimin-Anion, das von der konjugierten Säure $[X-H]^+$ zum decarboxylierten Produkt **7** reprotoniert wird (Schema 6). Mit optisch aktiven Verbindungen $[X-H]^+$ findet die Protonierung von der *si*- und *re*-Seite mit unterschiedlicher Geschwindigkeit statt, und man findet einen Enantiomerenüberschuß im Produkt.

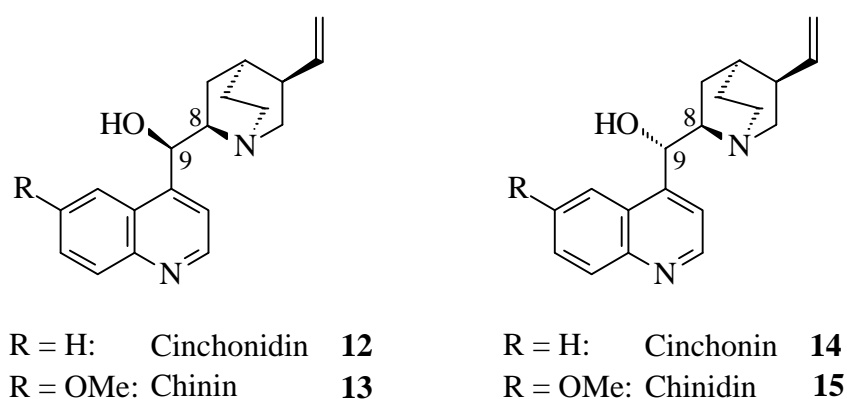
Zur enantioselektiven Decarboxylierung wurden standardmäßig 170 mg **4** und 10 Mol% einer optisch aktiven Base in 10 ml abs. THF bei 15 °C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach 24 Stunden wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Ether gelöst. Anschließend entfernt man die Base durch Extraktion mit verd. HCl. Der Ether wird abgezogen und der Umsatz 1H NMR-spektroskopisch bestimmt. Nach einer Chromatographie über Kieselgel isoliert man das Reaktionsprodukt **7** und bestimmt dessen Enantiomerenüberschuß gaschromatographisch. Die Decarboxylierung war in den meisten Fällen innerhalb von 24 Stunden voll



Schema 6. Enantiomere von **7** durch Protonierung des planaren Ketenimin-Anions von der Ober- oder von der Unterseite.

Testung von Basen

In früheren Arbeiten hatten sich China-Alkaloide als geeignete Basen für die enantioselective Decarboxylierung erwiesen.^{11,14} Deshalb wurden zunächst die kommerziell erhältlichen China-Alkaloide Chinchonidin **12**, Chinin **13**, Cinchonin **14** und Chinidin **15** als Katalysatoren verwendet (Schema 7).



Schema 7. Die China-Alkaloide **12-15**.

Mit Cinchonidin **12** und Chinin **13** wurde (*R*)-**7** mit bis zu 12.7 % *ee* erhalten (Nr. 1, 2; Tabelle 1). Dagegen lieferten Cinchonin **14** etwa 16 % *ee* (Nr. 3) und Chinidin **15** bis zu 34 % *ee* (*S*)-**7** (Nr. 4). Die simultane Inversion an C8 und C9 bewirkt also eine Umkehrung des Drehsinns im Produkt. Im Vergleich zu **14** besitzt **15** nur eine zusätzliche Methoxygruppe am Chinolinsystem. Dieser

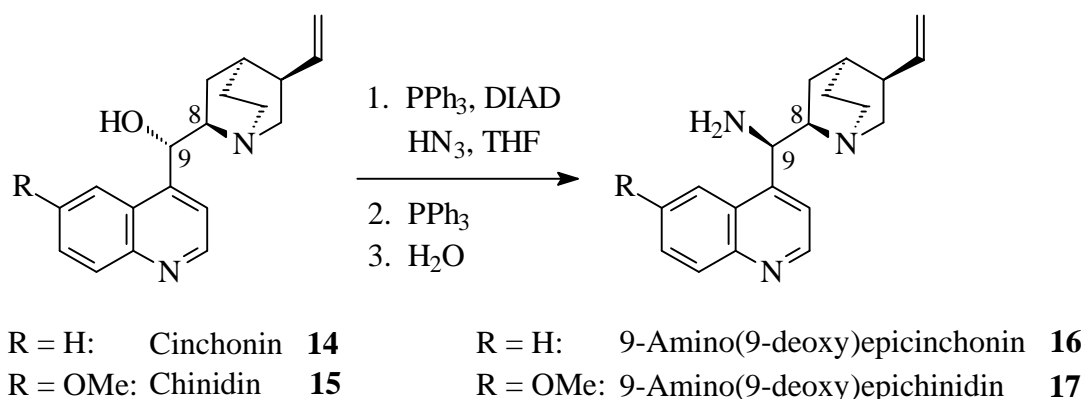
Umstand führt zu einer um etwa 17 % höheren Enantiomerenanreicherung. Stickstoffbasen, die nicht das China-Alkaloidgerüst enthalten wie Strychnin, Brucin und Spartein, erbrachten keine relevanten Enantiomerenüberschüsse.^{16,17} Selbst mit dem Alkaloid (-)-*N*-Methylephedrin, das wie die China-Alkaloide eine β -Aminoalkohol-Struktur aufweist, ließen sich nur geringe optische Induktionen erzielen. Deshalb wurden Derivate der China-Alkaloide wie Ester und Tosylate als Basen getestet, jedoch konnte der mit Chinidin **15** erreichte Enantiomerenüberschuß von 34 % nicht übertroffen werden.^{16,17}

Tabelle 1. Enantiomerenüberschuß von **7** mit verschiedenen Basen nach der Decarboxylierung von **4**.

Nr.	Base	<i>ee</i> [%] ^[a] von 7	Konfig.
1	12	5.0; 6.0	(<i>R</i>)
2	13	11.5; 12.7	(<i>R</i>)
3	14	15.8; 16.5	(<i>S</i>)
4	15	33.1; 34.0	(<i>S</i>)
5	16	2.2; 2.3	(<i>S</i>)
6	17	2.9; 2.9	(<i>R</i>)
7	18	48.6; 50.9; 51.1	(<i>S</i>)

^[a] Quantitative Umsetzung (¹H NMR).

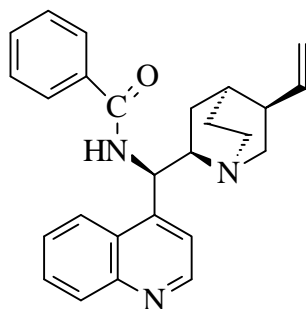
Als weitere Variante wurde das 9-Amino(9-deoxy)epicinchonin^{22,23} **16** und das entsprechende Chinidinderivat^{17,18} **17** synthetisiert (Schema 8). Die Hydroxylfunktion der China-Alkaloide **14** und **15** wird dabei zuerst durch eine Azidgruppierung unter Inversion an C9 ersetzt (*Mitsunobu*-Reaktion). Das gebildete Alkylazid kann *in situ* durch Zugabe von Triphenylphosphan und Wasser zum Amin reduziert werden.



Schema 8. Darstellung der 9-Amino(9-deoxy)epi-China-Alkaloide **16** und **17**.

Mit den freien Aminen **16** und **17** wurde fast racemisches Produkt erhalten (Nr. 5, 6; Tabelle 1). Dagegen gelang mit dem Benzamid **18** (Schema 9), das von **16** abgeleitet ist, eine erhebliche

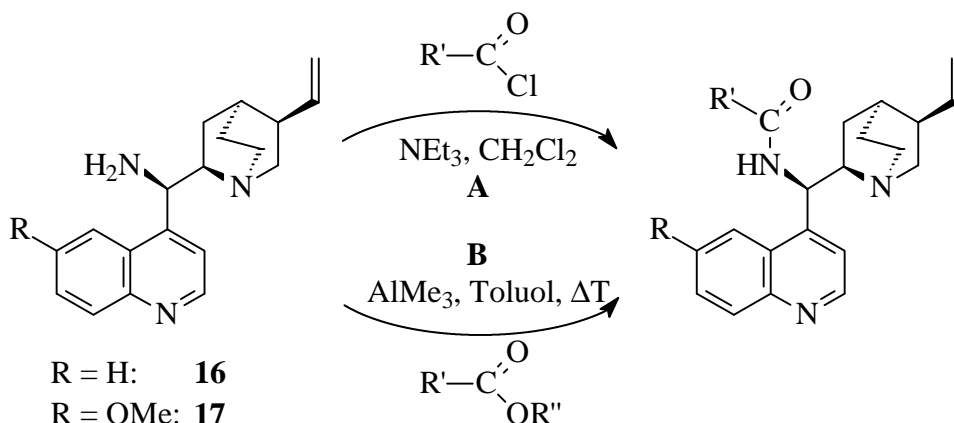
Steigerung des Enantiomerenüberschusses auf bis zu 51.1 % *ee* (*S*)-**7** (Nr. 7). Damit war eine neue Leitstruktur gefunden, und durch Variation der Amidreste sollte die Katalyse in Richtung auf höhere optische Induktionen optimiert werden.



Schema 9. *N*-(9-Deoxyepicinchonin-9-yl)benzamid **18**.

Amide von **16** und **17** als Basen

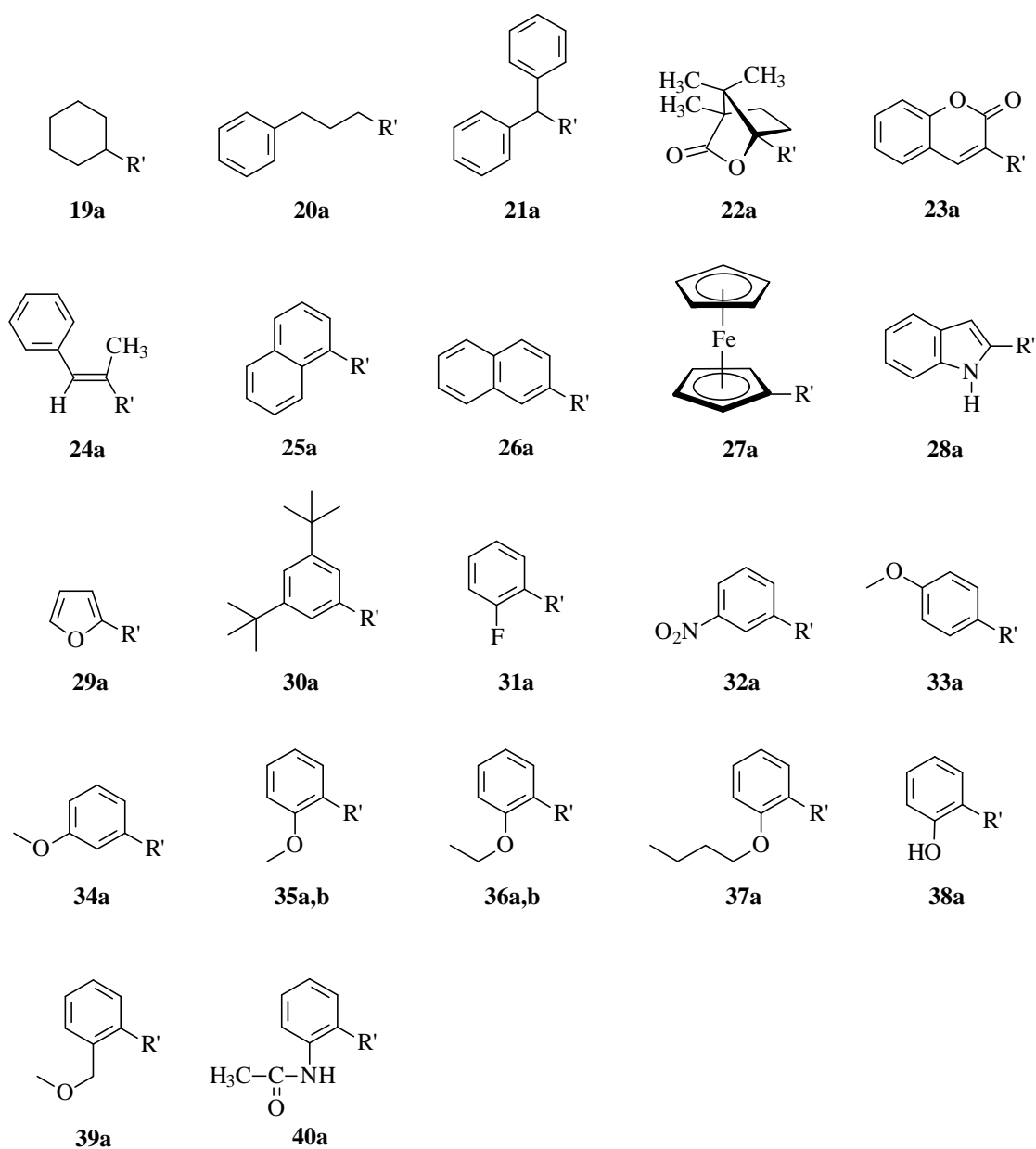
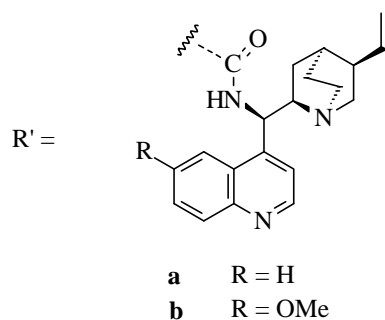
Zur Synthese der Amide wurden zwei Verfahren angewandt. Neben der Umsetzung von Aminen mit Carbonsäurechloriden (Methode **A**) stellte sich die Reaktion von Aminen mit Trimethylaluminium und Carbonsäureestern (Methode **B**)²⁴ als milde, schonende Methode mit Vorteilen heraus (Schema 10).



Schema 10. Darstellung der Amide aus den Aminen **16/17** und Carbonsäurechloriden (Methode **A**) oder aus den Aminen **16/17** mit Trimethylaluminium und Carbonsäureestern (Methode **B**).

Die meisten Alkaloid-Derivate wurden ausgehend von Amin **16** hergestellt. In Schema 11 sind alle synthetisierten Amide gezeigt (**19a-27a**, **29a-31a**, **33a-36a**, **36b** nach Methode **A** und **28a**, **32a**, **35b**, **37a-40a** nach Methode **B**). Die Ergebnisse mit diesen Basen, die alle das kommerziell bedeutsame (*S*)-Enantiomer von **7** lieferten, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Vergleich zum Benzamid **18** (Nr. 7, Tabelle 1) sank der Enantiomerenüberschuß mit dem Cyclohexylamid **19a** (Nr. 8, Tabelle 2) um etwa zehn Prozent. Mit dem 3-Phenylpropyl-Derivat **20a** (Nr. 9) wurden ähnliche und mit dem Diphenyllessigsäureamid **21a** (Nr. 10) etwas bessere Ergebnisse erzielt. Die Base **22a**,

die als Reagenz zur Trennung racemischer Alkohole und Amine verwendet wird, enthält (1*S*)-(-)-Camphansäure als Strukturelement. Mit **22a** ließen sich jedoch nur Enantiomerenüberschüsse unter 10 % erhalten (Nr. 11).



Schema 11: Die synthetisierten Amide **a** von **16** und **b** von **17** nach Methode **A** oder **B**.

Das 3-Cumarincarbonsäureamid **23a** lieferte bis zu 24.3 % *ee* (Nr. 12) und das α -Methylzimtsäureamid **24a** bis zu 51 % *ee* (Nr. 13). Zusammenfassend war mit Basen, bei denen auf das Amid-C-Atom ein aliphatisches oder olefinisches C-Atom folgt, keine Verbesserung der optischen Ausbeuten im Vergleich zum Benzamid **18** (bis 51.1 % *ee*) festzustellen.

Diese Ergebnisse führten zur Überlegung, die aromatischen Amid-Reste zu variieren. Im Vergleich zum Benzamid **18** konnten mit dem 2-Naphthamid **26a** (Nr. 15) etwas bessere Ergebnisse erzielt werden, während der Enantiomerenüberschuß mit dem 1-Naphthamid **25a** (Nr. 14) deutlich geringer ausfiel. Mit dem Ferrocenylcarbonsäureamid **27a** (Nr. 16) und dem 2-Indolcarbonsäureamid **28a** (Nr. 17) wurden jeweils knapp über 40 % *ee* nachgewiesen. Das 2-Furanylcarboxamid **29a** lieferte bis zu 54 % *ee* (Nr. 18). Um den Einfluß verschiedener funktioneller Gruppen auf den Enantiomerenüberschuß zu untersuchen, wurden substituierte Benzoesäurederivate als Amidkomponenten verwendet. Im Vergleich zum Benzamid **18** (Nr. 7) verursachte die Base **30a** mit sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten in 3- und 5-Position einen leichten Rückgang der optischen Induktion (46.3 % *ee*, Nr. 19), ähnlich wie das 2-Fluorbenzamid **31a** mit bis zu 43.9 % *ee* (Nr. 20). Die Ergebnisse des 3-Nitrobenzamids **32a** (Nr. 21) waren mit denen des unsubstituierten Benzamids **18** weitgehend identisch. Um den Einfluß des gleichen Substituenten in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position am Phenylring zu ermitteln, wurden die drei Methoxybenzamide **33a-35a** synthetisiert. Das 3-Methoxybenzamid **34a** (Nr. 23) erbrachte mit 48.6 % *ee* einen höheren Enantiomerenüberschuß als das 4-Methoxybenzamid **33a** (Nr. 22) mit 42.6 % *ee*. Die besten Ergebnisse mit 61.8-64.5 % *ee* konnten mit dem 2-Methoxybenzamid **35a** (Nr. 24) erzielt werden. Der nächste Schritt bestand daher darin, den Substituenten in *ortho*-Stellung zu variieren. Da schon die Methoxygruppe gute Resultate ergeben hatte, wurde das 2-Ethoxybenzamid **36a** synthetisiert und getestet, wobei eine Steigerung auf 66.9-70.4 % *ee* (Nr. 26) zu verzeichnen war. Ähnliche aber schlechter reproduzierbare Ergebnisse wurden mit dem 2-Butoxybenzamid **37a** erzielt (Nr. 28). Die optische Induktion mit dem 2-Hydroxybenzamid **38a** sank, eventuell aufgrund der Wirkung des aciden Hydroxyprotons als unerwünschte Protonenquelle, auf weniger als 35 % (Nr. 29). Das 2-Methoxymethylbenzamid **39a**, bei dem das Sauerstoffatom im Gegensatz zu den 2-Alkoxybenzamidien nicht direkt am Aromaten gebunden ist, ergab lediglich 35 % *ee* (Nr. 30). Das 2-Acetylaminobenzamid **40a** als weitere Variante von funktionellen Gruppen in 2-Position ließ den Enantiomerenüberschuß auf 24 % sinken (Nr. 31).

Wie schon früher erwähnt, hatte die zusätzliche Methoxygruppe am Chinolinsystem des Chinidins **15** im Vergleich zum unsubstituierten Cinchonin **14** eine Steigerung der optischen Induktion zur Folge. Deshalb war es naheliegend zu untersuchen, ob derselbe Effekt auftritt, wenn Amide von 9-

Amino(9-deoxy)epichinidin **17** anstatt von 9-Amino(9-deoxy)epicinchonin **16** als Katalysatoren verwendet werden. Folglich wurden das 2-Methoxybenzamid **35b** und das 2-Ethoxybenzamid **36b** des Chinidinderivats **17** synthetisiert. Die beiden 2-Methoxybenzamide **35a** und **35b** hatten weitgehend analoge Ergebnisse geliefert (Nr. 24, 25), während der Enantiomerenüberschuß mit **36b** als Base (Nr. 27) im Vergleich zum entsprechenden 2-Ethoxybenzamid **36a** (Nr. 26) um etwa 10 % geringer ausfiel. Insgesamt gesehen bewirkte die zusätzliche Methoxygruppe am Chinolin-System der Amide keine Verbesserung der Enantioselektivität.

Tabelle 2. Enantiomerenüberschuß von **7** nach der Decarboxylierung von **4** mit Amiden **a** von **16** und **b** von **17**.

Nr.	Base	<i>ee</i> (<i>S</i>) [%] ^[a] von 7
8	19a	41.0; 41.4
9	20a	41.8; 42.3
10	21a	43.5; 44.3
11	22a	8.8; 9.2
12	23a	22.7; 24.3
13	24a	50.5; 51.0
14	25a	31.3; 32.3
15	26a	53.5; 54.1
16	27a	41.4; 41.7
17	28a	41.6; 43.5
18	29a	53.4; 54.0
19	30a	45.7; 46.3
20	31a	42.2; 43.9
21	32a	49.5; 50.4
22	33a	42.3; 42.6
23	34a	48.1; 48.6
24	35a	61.8; 62.2; 63.1; 64.5
25	35b	63.1; 64.6
26	36a	66.9; 67.1; 70.1; 70.4
27	36b	60.3; 61.6
28	37a	64.8; 65.5; 70.4; 70.9
29	38a	34.0; 34.9
30	39a	34.6; 35.0
31	40a	23.4; 24.0

^[a] Quantitative Umsetzung (¹H NMR) außer Nr. 17 (78 und 80 % Umsatz) und Nr. 29 (82 und 85 % Umsatz).

Variation der Reaktionsbedingungen

Um den bisher höchsten unter Standard-Reaktionsbedingungen erreichten Enantiomerenüberschuß von etwa 70 % *ee* noch zu steigern, wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Zunächst wurde untersucht, ob eine Temperaturniedrigung zu einer Erhöhung der optischen Induktion führt (Tabelle 3). Dazu wurden das Benzamid **18** und das Katalyseedukt **4** bei 5 °C anstatt 15 °C zur Reaktion gebracht. Nach 15 Stunden war nur eine sehr schwache Umsetzung festzustellen. Die Reaktion wurde fortgesetzt und bei quantitativer Decarboxylierung nach 144 Stunden aufgearbeitet. Der Enantiomerenüberschuß konnte durch die Temperaturniedrigung von 15 °C auf 5 °C um 2.4 % auf 53.5 % *ee* gesteigert werden (Nr. 7, 32). Analoges Senken der Reaktionstemperatur hatte mit dem 2-Methoxybenzamid **35a** keine signifikanten Änderungen der Enantioselektivität zur Folge (Nr. 24, 33), während die optische Induktion mit dem 2-Ethoxybenzamid **36a** auf 64 % sank (Nr. 26, 34). Mit der Base **36a** wurden bei 10 °C ähnliche (Nr. 26, 35), bei 20 °C etwas geringere (Nr. 26, 36) Enantiomerenüberschüsse beobachtet. Die Versuche bestätigten insgesamt eine optimale Reaktionstemperatur um 15 °C.

Tabelle 3. Veränderung der Reaktionstemperatur bei der Decarboxylierung von **4**.

Nr.	Base	T	<i>ee</i> (S) [%] ^[a] von 7	Stunden
32	18	5 °C	53.5	144
33	35a	5 °C	63.5; 65.0	95.5
34	36a	5 °C	63.9; 64.2	117
35	36a	10 °C	66.9; 68.2	24
36	36a	20 °C	65.2; 65.3	24

^[a] Quantitative Umsetzung nach der angegebenen Reaktionszeit (¹H NMR).

Als nächstes wurde die Basenkonzentration verändert (Tabelle 4). Mit 5 Mol% **36a** wurden ähnliche Enantiomerenüberschüsse wie mit 10 Mol% erzielt (Nr. 26, 37).

Tabelle 4. Veränderung der Basenkonzentration bei der Decarboxylierung von **4**.

Entry	Base	Basenkonzentration ^[a]	<i>ee</i> (S) [%] ^[b] von 7
37	36a	5 Mol%	66.0; 69.2
38	36a	100 Mol%	68.7; 70.5

^[a] Die Basenkonzentration ist in Mol% Base bezogen auf das Katalyseedukt **4** angegeben. ^[b] Quantitative Umsetzung (¹H NMR).

Der äquimolare Einsatz der Base **36a** bezogen auf das Substrat **4** hatte keine wesentliche Erhöhung der optischen Induktion zur Folge (Nr. 26, 38). Katalytische Mengen an Base genügen also, um eine hoch enantioselektive Decarboxylierung zu bewirken.

Zur weiteren Optimierung der Reaktion wurden die Art und Menge der Lösungsmittel variiert (Tabelle 5). Es stellte sich heraus, daß einige Solventien für die enantioselektive Decarboxylierung ungeeignet sind. So ist etwa Diethylether aufgrund der mäßigen Löslichkeit der China-Alkaloide und deren Derivate nur begrenzt als Lösungsmittel einsetzbar. Mit **18** als Base war selbst nach 40 Stunden noch eine Suspension zu erkennen, und bei 23 % Umsatz wurden 25.6 % *ee* (Nr. 39) erreicht. In Acetonitril sind Substrat und **18** gleichermaßen gut löslich. Die optische Induktion blieb jedoch mit 15.2 % (Nr. 40) weit hinter THF zurück. In Methylenchlorid war selbst nach 40 Stunden keine Umsetzung nachzuweisen, obwohl sich die Base **18** vollständig löste (Nr. 41). Da THF die höchsten optischen Induktionen lieferte, schien es sinnvoll, einen weiteren cyclischen Ether zu testen. In Dioxan konnte nach 15 Stunden nur eine schwache Umsetzung festgestellt werden. Daraufhin wurde die Temperatur auf 25 °C erhöht und nach insgesamt 49 Stunden aufgearbeitet. Bei einer Umsetzung von 91 % konnten 55.9 % *ee* im Produkt nachgewiesen werden (Nr. 42). Das entspricht einer Steigerung des Enantiomerenüberschusses von etwa 5 % in Relation zu THF unter Standardbedingungen (Nr. 7).

Tabelle 5. Variation der Lösungsmittel in der Decarboxylierung von **4**.

Nr.	Base	Lösungsmittel	<i>ee</i> (<i>S</i>) [%] ^[a] von 7	Stunden
39	18	Et ₂ O	25.6	40
40	18	CH ₃ CN	15.2	20
41	18	CH ₂ Cl ₂	--	40
42	18	1,4-Dioxan	55.9	49
43	35a	1,4-Dioxan	65.2; 67.4	70
44	36a	1,4-Dioxan	65.8; 67.2	70
45	36a	Tetrahydropyran	67.0; 70.9	24
46	36a	1,3-Dioxolan	57.2; 57.3	24
47	36a	5 ml THF	64.8; 67.3	24
48	36a	20 ml THF	68.5; 71.9	24

^[a] Quantitative Umsetzung (¹H NMR) außer Nr. 39 (23 % Umsatz), Nr. 41 (kein Umsatz), Nr. 42 (91 % Umsatz).

Aufgrund dieser Resultate wurden zwei der besten Basen, **35a** (Nr. 43) und **36a** (Nr. 44), ebenfalls in Dioxan getestet. Nach vollständiger Decarboxylierung wurden nahezu identische optische

elmenge auf 20 ml zu mit den Standardergebnissen vergleichbaren Werten führte (Nr. 26, 48). Neben THF stellen also andere cyclische Ether wie Dioxan und Tetrahydropyran geeignete Solventien für die enantioselektive Decarboxylierung dar. Trotzdem konnten die optischen Induktionen nicht oder nur geringfügig über 70 % *ee* gesteigert werden. Auch die Veränderung der anderen Parameter zeigt, daß die Standardreaktionsbedingungen ein gewisses Optimum darstellen.

Um Aufschluß über die Reaktionsdauer und die Entwicklung der Enantiomerenüberschüsse im Laufe der Zeit zu erhalten, wurde eine Reaktionskinetik mit Base **36a** durchgeführt. Die Analyse von stündlich gezogenen Proben ergab, daß sich die Enantioselektivität während der gesamten Reaktionsdauer nicht wesentlich ändert. Die Umsetzung war nach 12 Stunden vollständig.

Zusammenfassung

Es wurde eine neue Methode zur Darstellung von Naproxenderivaten durch enantioselektive Decarboxylierung entwickelt. Katalytische Mengen optisch aktiver Basen induzieren dabei einen Enantiomerenüberschuß im Produkt. Die 2-Cyan-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsäure **4** wurde dazu mit 10 Mol% Base in THF bei 15 °C gerührt. Von den China-Alkaloiden war Chinidin **10** mit bis zu 34 % *ee* am erfolgreichsten. Eine Verbesserung wurde mit den Amiden von 9-Amino(9-deoxy)epicinchonin **16** erreicht. Die besten Ergebnisse mit bis zu 71.9 % *ee* (*S*)-**7** lieferte **36a**, das 2-Ethoxybenzamid von **16**. 5 Mol% Base waren für eine hoch enantioselektive Decarboxylierung ausreichend, was den katalytischen Charakter der neuen Reaktion unterstreicht.

Die Durchführung der enantioselektiven Decarboxylierung ist unproblematisch und erfordert keine extremen Reaktionsbedingungen. Im Gegensatz zu vielen asymmetrischen Naproxen-Synthesen werden nur katalytische Mengen an chiralem Agens benötigt. Die optisch aktive Base kann vollständig durch Extraktion zurückgewonnen und wiederverwendet werden.

Literaturverzeichnis

- ¹ C. Giordano, M. Villa, S. Panossian, *Naproxen: Industrial Asymmetric Synthesis*, in A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry*, Wiley, New York, **1992**, S. 303.
- ² *Medical Sciences Bulletin 2*, **1994**, The Internet-Enhanced Journal of Pharmacology and Therapeutics, herausgegeben von Pharmaceutical Information Associates, Ltd. (PIA), URL: <http://pharminfo.com>.
- ³ I. T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis, J. H. Fried, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 203.
- ⁴ J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 4th edition, New York, **1992**, S. 627.
- ⁵ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349.
- ⁶ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368.
- ⁷ J. Kenyon, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2307.
- ⁸ L. Verbit, T. R. Halbert, R. B. Patterson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1649.
- ⁹ O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Synthesis* **1986**, 1029.
- ¹⁰ O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539.
- ¹¹ H. Brunner, M. Kurzwart, *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 121.
- ¹² D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, B. Khandelwal, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 531.
- ¹³ D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, B. Khandelwal, K. K. Klausmeyer, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2389.
- ¹⁴ H. Brunner, J. Müller, J. Spitzer, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 845.
- ¹⁵ F. Hénin, J. Muzart, M. Nedjma, H. Rau, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1181.
- ¹⁶ P. Schmidt, Diplomarbeit, Universität Regensburg, **1997**.
- ¹⁷ P. Schmidt, Dissertation, Universität Regensburg, **1999**.
- ¹⁸ H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, im Druck.
- ¹⁹ E. K. A. Wolber, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1667.
- ²⁰ W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3649.
- ²¹ K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606.
- ²² H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699.
- ²³ H. Brunner, J. Bügler, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 77.
- ²⁴ A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.