

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **220 303 A5**4(51) **C 07 C 59/66**
C 07 C 69/734**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 263 579 0	(22)	30.03.83	(44)	27.03.85
(31)	57-051397	(32)	31.03.82	(33)	JP

(71)	siehe (73)
(72)	Tsuchihashi, Genichi; Mitamura, Shuichi; Kitajima, Koji; Kobayashi, Kumi, JP
(73)	Syntex Pharmaceuticals International LTD, Hamilton, Bermuda, BM

(54) Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, einem wertvollen pharmakologischen Wirkstoff, der z. B. entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften aufweist.

1

5

10

15

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure.

20

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Synthese von Arzneimitteln mit entzündungshemmender, analgetischer und antipyretischer Wirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind folgende Verfahren zur Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure oder deren Estern bekannt:

- 1) 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin, das durch Friedel-Crafts-Reaktion von 2-Methoxynaphthalin mit Acetylchlorid erhalten worden ist, wird der sogenannten Willgerodt-Kindler-Reaktion unter Verwendung von Schwefel und Morpholin unterzogen.

- 1 Die erhaltene (6-Methoxy-2-naphthyl)-essigsäure wird in
den entsprechenden Methylester übergeführt, der Methylester
wird unter Verwendung von Natriumhydrid und Methyljodid
methyliert und das erhaltene Methyl-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-
5 propionat wird mit Alkali unter Bildung von 2-(6-Methoxy-
2-naphthyl)-propionsäure hydrolysiert; vgl. I.T. Harrison,
B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis
und J.H. Fried, J. Med. Chem., Bd. 13, (1970), S. 203.
- 10 2) 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propen wird mit Thalliumoxid
oxidiert. Das erhaltene 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propanal
wird sodann weiter mit Chromsäure unter Bildung von 2-(6-
Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure oxidiert; vgl. JA-OS
48648/74.
- 15 3) Ein aus 2-Brom-6-methoxynaphthalin und metallischem
Magnesium hergestelltes Grignard-Reagens und ein aus α -
Brompropionsäure und Methylmagnesiumbromid wird einer so-
genannten Kupplungsreaktion unterzogen, wobei man 2-(6-
20 Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure erhält; vgl. JA-OS 111018/78.
- 4) Eine Lösung von Formaldehyd-dimethylmercaptal-S-oxid in
Tetrahydrofuran wird nacheinander bei niedrigen Tempera-
turen, das heisst -78 bis -20°C , mit Butyllithium, 2-Ace-
25 tyl-6-methoxynaphthalin und Essigsäureanhydrid behandelt.
Das erhaltene 1-Methylsulfinyl-1-methylthio-2-acetoxy-
(6-methoxy-2-naphthyl)-propan wird mit Natriummethylat
unter Bildung von 1-Methylsulfinyl-1-methylthio-2-(6-
methoxy-2-naphthyl)-1-propen behandelt. Die Propenverbin-
30 dung wird der Methanolyse unter Verwendung eines Chlor-
wasserstoff-Katalysators unter Bildung von 2-(6-Methoxy-
2-naphthyl)-propionat unterzogen; vgl. JA-OS 59647/78.
- 5) 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäureester wird aus
35 einem 1-(substituierten-Naphthyl)-2-brom-1-alkanon herge-

- 1 gestellt; vgl. G. Tsuchihashi, K. Kitajima und S. Mitamura, Tetrahedron Letters, Bd. 22 (1981), S. 4305.

Um Naproxen herzustellen, müssen die 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäureester oder deren Ester, die nach einem der vorstehenden Verfahren erhalten worden sind, schliesslich der optischen Auftrennung unterworfen werden; vgl. z.B. JA-PS 14097/81. Jedoch ist eine derartige optische Auftrennung aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten nicht zweckmässig, da die Hälfte des dl-Paars, d.h. die (R)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure unnötigerweise gebildet wird und komplizierte Razemisierungsstufen erforderlich sind, um die (R)-Form wiederzuverwenden. Ferner müssen für die optische Auftrennung sehr teure Reagentien, wie Cinchonidin verwendet werden.

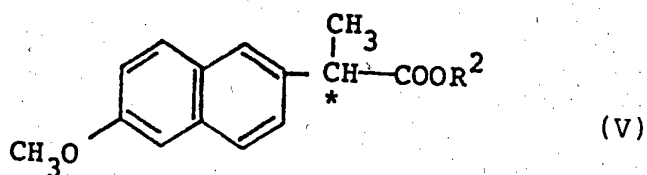
Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, die vorstehend geschilderten Nachteile, die mit der optischen Auftrennung verbunden sind, zu beseitigen.

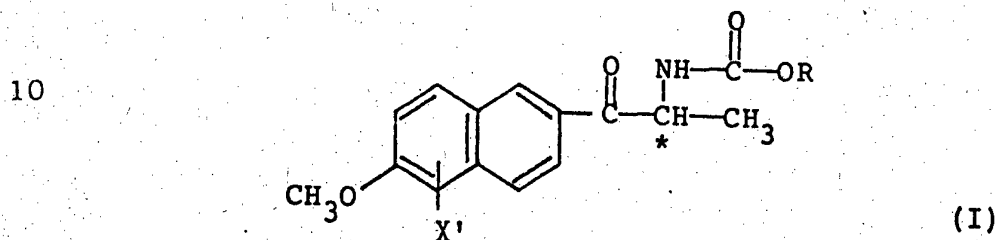
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure sowie von deren Estern und pharmakologisch verträglichen Salzen bereitzustellen, wobei die Nachteile des Standes der Technik durch Anwendung einer speziellen Reaktionsfolge überwunden werden.

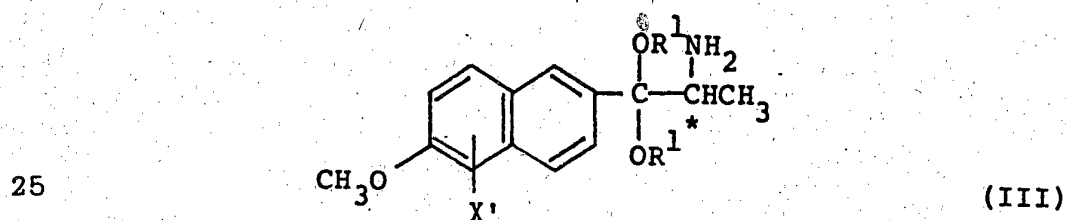
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure oder deren Estern der allgemeinen Formel V



- 1 in der R^2 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl-
rest oder einen niederen Hydroxyalkylrest bedeutet und
der Stern ein asymmetrisches Kohlenstoffatom markiert,
oder von pharmakologisch verträglichen Salzen davon,
5 das dadurch gekennzeichnet ist, dass man
(a) optisch aktives 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(al-
koxycarbonyl)-amino-1-propanon der allgemeinen Formel I

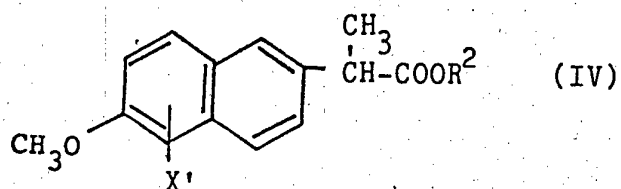


- 15 in der X' ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom in
der 5- oder 7-Stellung des Naphthylrestes bedeutet,
R einen substituierten oder unsubstituierten niederen
Alkylrest bedeutet und der Stern ein asymmetrisches
Kohlenstoffatom markiert, in ein entsprechendes Amino-
20 acetal der allgemeinen Formel III überführt



- 30 in der X' die vorstehende Bedeutung hat, R^1 einen
niederen Alkylrest bedeutet oder die beiden Reste R^1
zusammen einen Alkylenrest mit 2 bis 6 Kohlenstoff-
atomen bilden, und gegebenenfalls die 5- oder 7-Halogen-
verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem Re-
duktionsmittel zur Entfernung des Halogenatoms umgesetzt,
und

(b) das Aminoacetal der allgemeinen Formel III mit einem N-Nitrosierungsmittel in Gegenwart eines wässrigen Lösungsmittels unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt



in der X' und R^2 die vorstehende Bedeutung haben, und, wenn X' ein Halogenatom bedeutet, die 5- oder 7-Halogenverbindungen der allgemeinen Formel IV mit einem Reduktionsmittel unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel V reduziert und gegebenenfalls

(c) die Verbindungen der allgemeinen Formel V in pharmakologisch verträgliche Salze (vorzugsweise das Natriumsalz) überführt.

1

5

2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure sowie ihre
Ester und pharmakologisch verträglichen Salze sind
wertvolle pharmakologische Wirkstoffe mit bei-
spielsweise entzündungshemmender, analgetischer und anti-
10 pyretischer Wirkung.

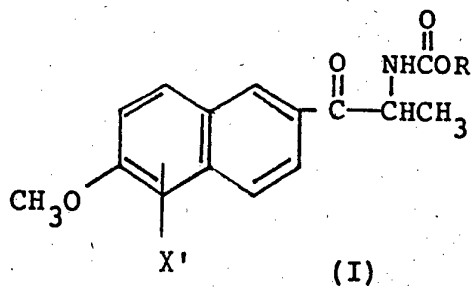
Der Ausdruck "Halogenatom" bedeutet Brom, Chlor, Fluor
oder Jod, wobei Brom und Chlor bevorzugt werden. Der Aus-
druck "niederer Alkylrest" bedeutet geradkettige oder ver-
15 zweigte Reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl,
Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und tert.-
Butyl. Die Alkylreste können mit einem oder mehreren nicht
störenden Substituenten substituiert sein, z.B. durch Hydro-
xylgruppen oder Hydroxyderivate, Alkoxyreste, wie Methoxy,
20 Äthoxy, Propoxy, Butoxy und dergleichen, Acyloxyreste, wie
Acetoxy, Propionoxy, Butyroxyl und dergleichen, Nitro-
gruppen, Alkylaminoreste, wie Dimethylamino und derglei-
chen, Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Jod oder Brom, Car-
bonylderivate, wie Enoläther und Ketale und dergleichen.
25 Der Ausdruck "niederer Alkoxyrest" bedeutet geradkettige
oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy,
Isobutoxy oder tert.-Butoxy. Beispiele für Alkylenreste
mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Äthylen, Trimethylen,
30 Butylen, Pentylen, 2,2-Dimethylpropylen, Hexylen und der-
gleichen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I

35

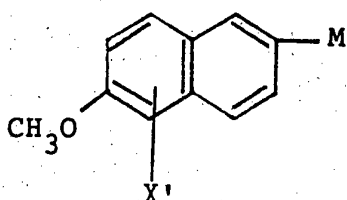
1

5



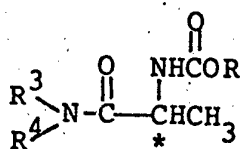
10 in der X' und R die vorstehende Bedeutung haben, lassen sich herstellen, indem man Organometallverbindungen der allgemeinen Formel VI

15



20 in der X' die vorstehende Bedeutung hat und M MgX, wobei X ein Halogenatom ist, oder Li bedeutet, mit Amiden der allgemeinen Formel VII

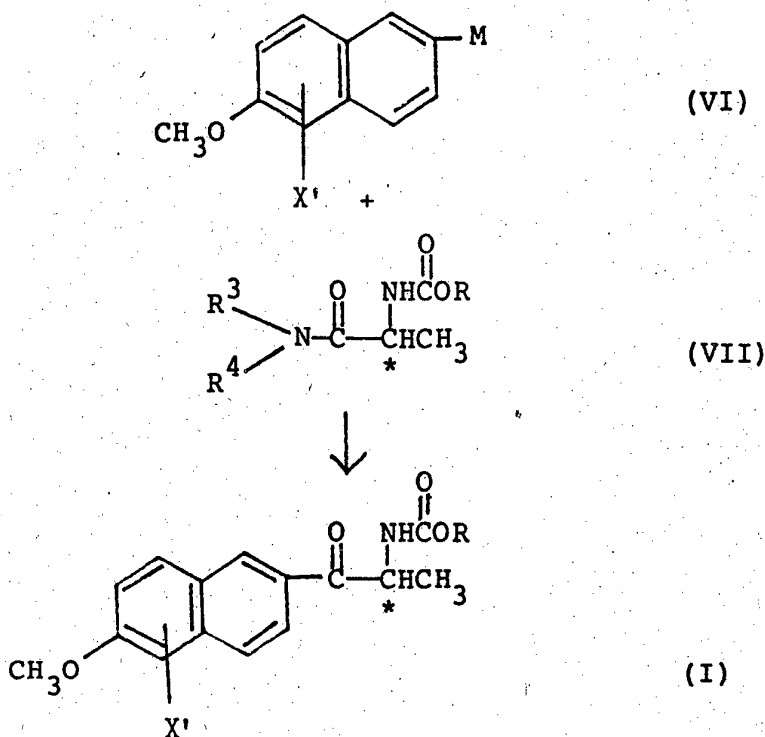
25



30 in der R die vorstehende Bedeutung hat, R³ einen niederen Alkylrest bedeutet und R⁴ einen niederen Alkylrest oder niederen Alkoxyrest bedeutet, umgesetzt. Der Stern bedeutet auch hier ein asymmetrisches Kohlenstoffatom.

35 Diese Reaktion wird nachstehend durch das Reaktionsschema 1 wiedergegeben.

Reaktionsschema 1

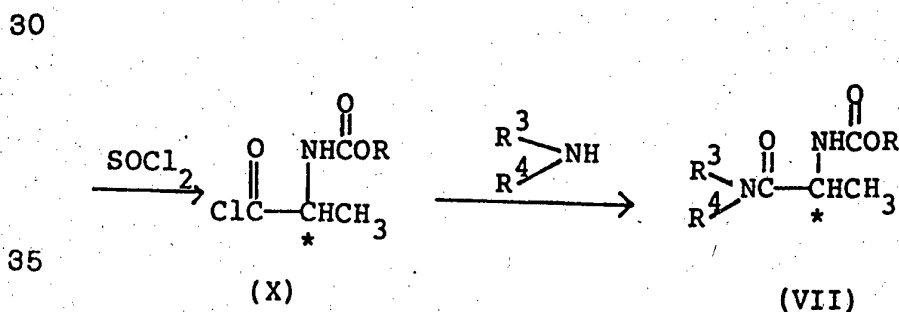
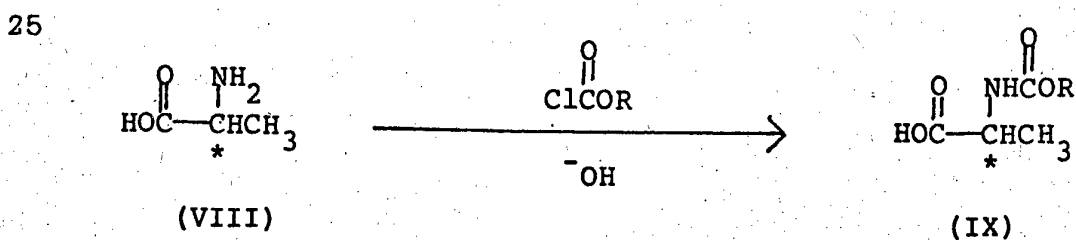


Darin haben X' und R die vorstehend angegebene Bedeutung, R³ bedeutet einen niederen Alkylrest, R⁴ einen niederen Alkylrest oder einen niederen Alkoxyrest und M bedeutet MgX (wobei X ein Halogenatom ist) oder Li.

Die vorstehende Reaktion kann im allgemeinen durch Umsetzung des Amids (VII) mit mindestens 2 Moläquivalenten der Organometallverbindung (VI), vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen von -100°C bis Raumtemperatur und vorzugsweise von -78 bis 0°C durchgeführt werden. Ferner wird die Umsetzung vorzugsweise in einer inerten Atmosphäre, wie unter Stickstoff oder Argon, durchgeführt, um Nebenreaktionen möglichst gering zu halten. Beispiele für bevorzugte Lösungsmittel sind Äther, wie Diäthyläther, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan oder Tetrahydrofuran. Ferner können Gemische der vorgenannten Äther

- 1 mit anderen Lösungsmitteln, die an der Reaktion nicht teilnehmen, verwendet werden, wie Hexan, Pentan, Cyclohexan, Benzol, Toluol und dergleichen.
- 5 Eine andere Möglichkeit zur Durchführung der vorstehenden Reaktion besteht darin, dass man zunächst das Amid (VII) mit 1 Moläquivalent an Alkylolithium, Aryllithium (wobei es sich beim Arylrest um einen monocyclischen Arylrest, wie Phenyl, Xylyl, Toly und dergleichen, oder um einen
- 10 kondensierten Arylrest handeln kann, wie Naphthyl, Indenyl, Anthryl, Phenanthryl, d-10-Camphoryl und dergleichen), Grignard-Reagens oder Alkalimetallhydrid und anschliessend mit 1 Moläquivalent der Organometallverbindung (VI) umsetzt. Beispiele für Alkylolithium, Aryllithium, Grignard-
- 15 Reagentien und Alkalimetallhydride, die vom wirtschaftlichen Standpunkt aus bevorzugt sind, sind n-, Iso-, oder tert.-Butyllithium, Phenyllithium, Methylmagnesiumhalogenide bzw. Natriumhydrid.
- 20 Die bei der vorstehenden Reaktion als Ausgangsmaterialien verwendeten Amide (VII) lassen sich leicht gemäss nachstehendem Reaktionsschema 2 aus L-Alanin (VIII) herstellen.

Reaktionsschema 2



1. Dabei haben R, R³ und R⁴ die vorstehend angegebene Bedeutung.

Das andere Ausgangsprodukt, die Organometallverbindung (VI), kann aus 2-Brom-6-methoxynaphthalin hergestellt werden;

- 5 vgl. JA-PS 41587/79; G. Eglinton et al., J. Am. Chem. Soc., Bd. 78 (1956), S. 2331 und andere Verfahren.

- Die Verbindung der allgemeinen Formel I lässt sich leicht gemäss Reaktionsschema 3 in optisch
- 10 aktive 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäureester oder deren Halogenanalogue der allgemeinen Formel IV umwandeln, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel I auf an sich übliche Weise unter Verwendung eines Alkanols, wie Methanol, Äthanol, Butanol, Pentanol, Hexanol, Heptanol,
- 15 Octanol und deren verzweigtkettige Isomere, oder eines zweiwertigen Alkohols, wie Äthylenglykol, Trimethylenglykol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 1,4-Pentandiol, 1,5-Pentandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (Neopentylglykol), 1,5-Hexandiol, 1,6-Hexandiol, 2,5-Hexandiol und dergleichen,
- 20 in Gegenwart einer Säure oder eines Orthoesters bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsmediums in ein entsprechendes Acetal der allgemeinen Formel II überführt, die Schutzgruppe (ROC⁰-) der Aminogruppe mit einer Base abspaltet, das erhaltene
- 25 Aminoacetal der allgemeinen Formel III mit einem N-Nitrosierungsmittel, wie Natriumnitrit, und Säure, vorzugsweise Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure umsetzt und das Reaktionsgemisch gleichzeitig oder anschliessend mit Wasser oder einem wässrigen Lösungsmittel umsetzt und
- 30 gegebenenfalls das Reaktionsgemisch erhitzt, wodurch man Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhält. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV können durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen ohne Verminderung der optischen Reinheit in optisch aktive 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-
- 35 propionsäure oder deren Halogenanalogue der allgemeinen

1 Formel V übergeführt werden. Das Halogenatom in der 5-
 oder 7-Stellung in den Verbindungen der allgemeinen Formel
 (I) bis (IV) kann in einer beliebigen Stufe des Verfahrens
 durch Umsetzung der Verbindung mit einem Reduktionsmittel
 5 entfernt werden. Diese Entfernung kann auch als letzte
 Stufe im Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven
 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure durchgeführt werden.
 Gegebenenfalls kann die erhaltene 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-
 propionsäure weiter zu pharmakologisch verträglichen Salzen,
 10 beispielsweise zum Natrium Salz, umgesetzt werden.

Reaktionsschema 3

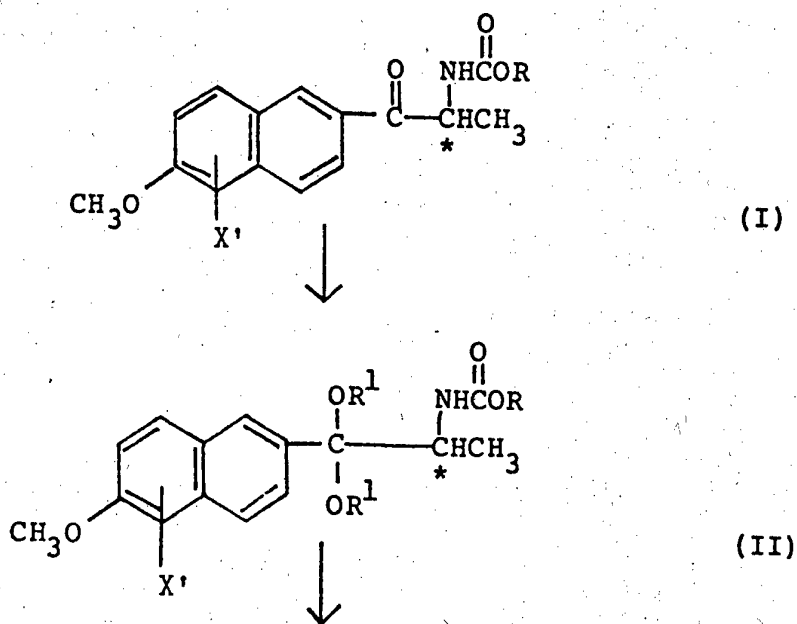
15

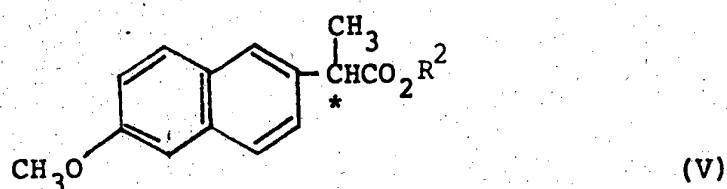
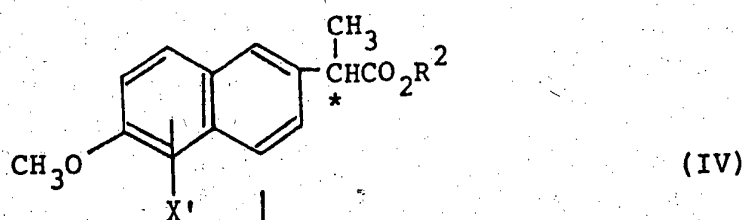
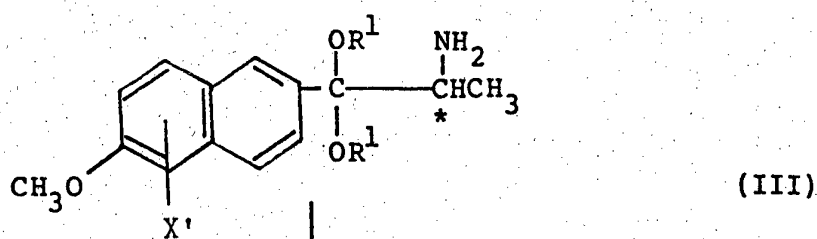
20

25

30

35





20 Dabei haben X', R, R¹ und R² die vorstehende Bedeutung.

25

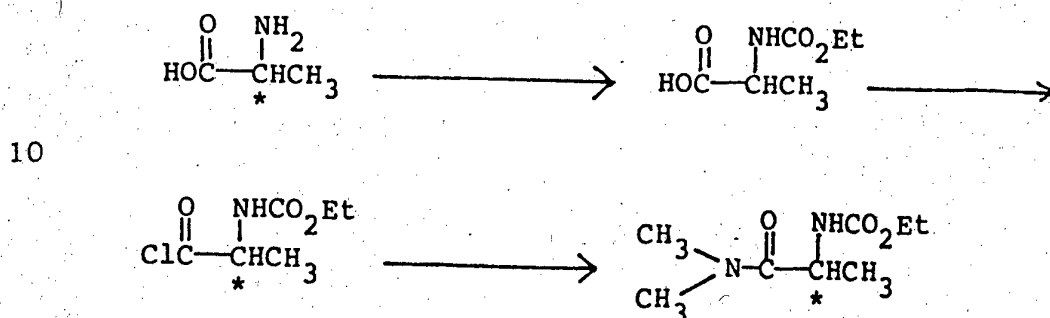
Bei der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (d.h. der Verbindung der allgemeinen Formel V, in der R² ein Wasserstoffatom ist) mit der (S)-Konfiguration in bezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom, handelt es sich um einen bekannten pharmakologischen Wirkstoff mit ausgezeichneten entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften (vgl. US-PS 3 904 682). Es handelt sich also um den entzündungshemmenden Wirkstoff Naproxen.

35

1

Ausführungsbeispiele:

5 Präparation 1



10

15

L-N-Äthoxycarbonylalanin wird aus L-Alanin gemäss dem Verfahren von T.F. Buckley III, H. Rapoport, J.Am. Chem., Soc., Bd. 103 (1981), S. 6157 hergestellt. 5,11 g (3,17 mMol) L-N-Äthoxycarbonylalanin werden in 10 ml wasserfreiem

20 Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt. Sodann werden 5,4 ml (74 mMol) Thionylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt, wobei die Temperatur allmählich auf Raumtemperatur erhöht wird. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt.

25 Man erhält 5,70 g rohes 2-(Äthoxycarbonylamino)-propionylchlorid als blassgelbe ölige Substanz.
NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 1,27 (3H,t,J=7Hz), 1,54 (3H,d,J=7Hz), 4,13 (2H,q,J=7Hz), 4,2 - 4,8 (1H,m), 5,4 - 6,0 (breites d).

30

2,00 g (11,0 mMol) des vorstehend erhaltenen rohen 2-(Äthoxycarbonylamino)-propionylchlorid werden in 15 ml wasserfreiem Diäthyläther gelöst und anschliessend unter Kühlung mit Eis gerührt. Nach Einleiten von 1,6 g (35 mMol) Dimethylamingas in die Lösung innerhalb von 15 Minuten wird
35 das Gemisch mit 30 ml Wasser versetzt. Sodann wird das

- 1 Gemisch 3 mal mit je 30 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 1,875 g rohes (-)-N,N-Dimethyl-2-(äthoxycarbonylamino)-
5 propionamid. Das Produkt wird unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält 1,392 g (67 Prozent d. Th.) reines Produkt in Form einer blassgelben öligen Substanz.
Kp: 110 - 114°C/2 Torr.

$\bar{\alpha}_D^{21} -32,1^\circ$ (c = 1,050; Methanol).

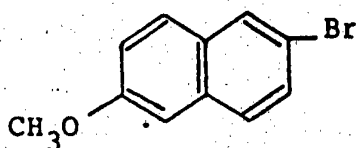
- 10 IR-Spektrum (Reinsubstanz): 3300, 1710, 1645, 1490, 1240, 1060 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 1,22 (3H, t, J=7Hz), 1,32 (3H, d, J=6Hz), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,08 (2H, q, J=7Hz), 4,4 - 4,9 (1H, m), 5,6 - 6,1 (1H, breites s).

15

Präparation 2

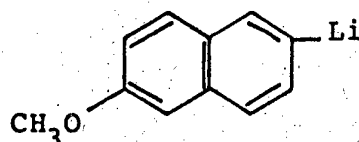
20



+ tert.-BuLi

THF - Pentan

25

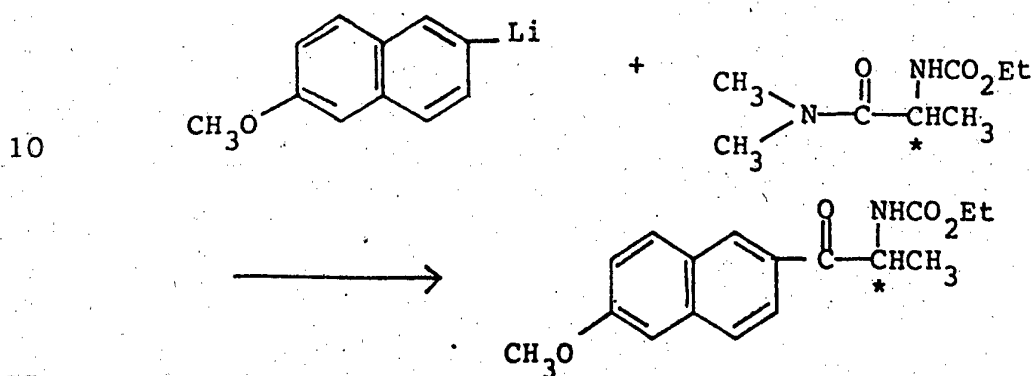


30

- 10,0 mmol 2-Brom-6-methoxynaphthalin werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Die Lösung wird bei -78°C unter Argon gerührt. Sodann wird die Lösung innerhalb von 5 Minuten tropfenweise mit 20 ml (20 mmol) einer 1,0 m Pentanlösung von tert.-Butyllithium versetzt. Nach 1 1/2-stündigem Rühren bei der vorgenannten Temperatur lässt man die Temperatur des Gemisches auf -20 bis -15°C steigen. Man erhält eine 0,2 m Lösung von 2-Lithium-6-methoxynaphthalin. Die erhaltene Lösung wird für die Um-
35 setzung in Beispiel 1 verwendet.

1

5 Beispiel 1



188 mg (1,00 mMol) (-)-N,N-Dimethyl-2-(äthoxycarbonyl-
amino)-propionamid werden in 2 ml wasserfreiem Tetra-
hydrofuran gelöst. Die Lösung wird bei -78°C unter Argon
gerührt. 10 ml der gemäss Präparation 2 erhaltenen 0,2 m
20 Lösung von 2-Lithium-6-methoxynaphthalin (2,0 mMol) wer-
den tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugesetzt. Das
Gemisch wird 2 Stunden bei der genannten Temperatur ge-
rührt. Sodann erhöht man die Temperatur allmählich auf Raum-
25 temperatur. Hierauf wird das Reaktionsgemisch wieder mit
Eis gekühlt und mit 10 ml 1 m wässriger Phosphorsäure-
lösung versetzt und 3 mal mit je 20 ml Diäthyläther ex-
trahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Magnesium-
sulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft.
30 Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel,
Benzol/Essigsäureäthylester (20:1)) aufgetrennt. Man er-
hält 190 mg (63 Prozent d.Th.) (+)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-
2-(äthoxycarbonyl)-amino-1-propanon in Form von farblosen
Kristallen.
35 F. 96 bis 97°C.

1 $\bar{A}_D^{22} + 35,0^\circ$ ($c = 1,083$; Methanol).

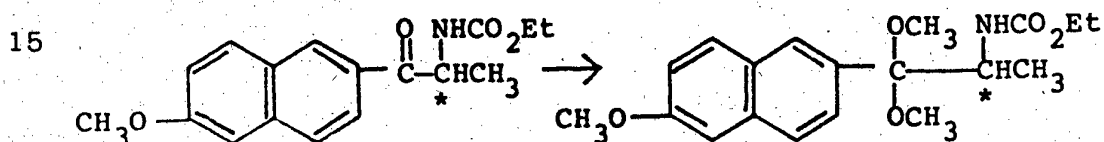
IR-Spektrum (KBr-Pressling): 3420, 1717, 1689, 1625, 1525, 1488, 1265, 1250, 1176, 1077, 1022, 866 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 1,24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,47 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,87 (3H, s), 4,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,45 (1H, diffuses dq, $J=7$ und 8Hz), 5,93 (1H, diffuses d, $J=8\text{Hz}$), 6,9 - 7,3 (2H, m), 7,5 - 8,1 (3H, m), 8,3 - 8,5 (1H, breites s).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$:		C	H	N
10	ber.:	67,76	6,35	4,65
	gef.:	67,67	6,52	4,55 %

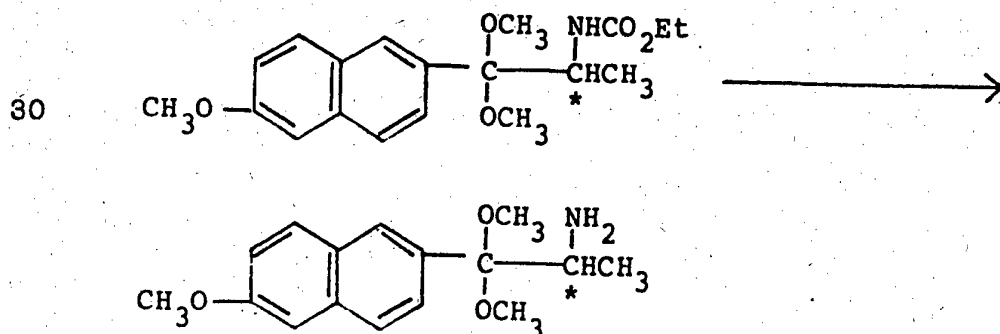
Beispiel 2



- 1 902 mg (3,00 mMol) (+)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(äthoxycarbonyl)-amino-1-propanon und 6 ml Orthoameisensäuremethylester werden bei Raumtemperatur in 6 ml wasserfreiem Methanol gerührt. Sodann wird das Gemisch mit 0,05 ml
 - 5 Methansulfonsäure versetzt und 48 Stunden unter Rückfluss erwärmt und gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit Eis gekühlt und in einer Portion mit 20 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Das Gemisch wird 2 mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert.
 - 10 Der Extrakt wird 1 mal mit 20 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigsäureäthylester/Hexan (1:2)) gereinigt. Man erhält 781 mg (75 Prozent d.Th.)
 - 15 (+)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(äthoxycarbonyl)-amino-1-propanon-dimethylacetal in Form einer farblosen öligen Substanz.
- $[\alpha]_D^{21} -43,2^\circ$ (c = 1,277; Chloroform).
- IR-Spektrum (Reinsubstanz): 1733, 1515, 1277, 1220, 1178,
- 20 1055 cm⁻¹.
- NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 1,04 (3H, d, J=6Hz), 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,24 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,08 (2H, q, J=7Hz), 4,1 - 4,6 (2H, m), 7,0 - 7,3 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J=9Hz und 2Hz), 7,6 - 7,9 (3H, m).

25

Beispiel 3



1 653 mg (1,8 mMol) (-)-1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(äthoxy-
carbonyl)-amino-1-propanon-dimethylacetal und 5 ml einer
30-prozentigen wässrigen Natriumhydroxidlösung werden
4 Tage unter Rückfluss in 50 ml Methanol erwärmt. Nach Zu-
5 satz von 20 ml Wasser wird das Gemisch 3 mal mit je 20 ml
Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird über
wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermin-
dertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromato-
graphisch (Florisil, Essigsäureäthylester) gereinigt. Man
10 erhält 300 mg (58 Prozent d.Th.) (+)-1-(6-Methoxy-2-
naphthyl)-2-amino-1-propanon-dimethylacetal in Form von
farblosen Kristallen vom F. 44 bis 86°C.

$[\alpha]_D^{20} + 3,44^\circ$ (c = 0,960; Chloroform).

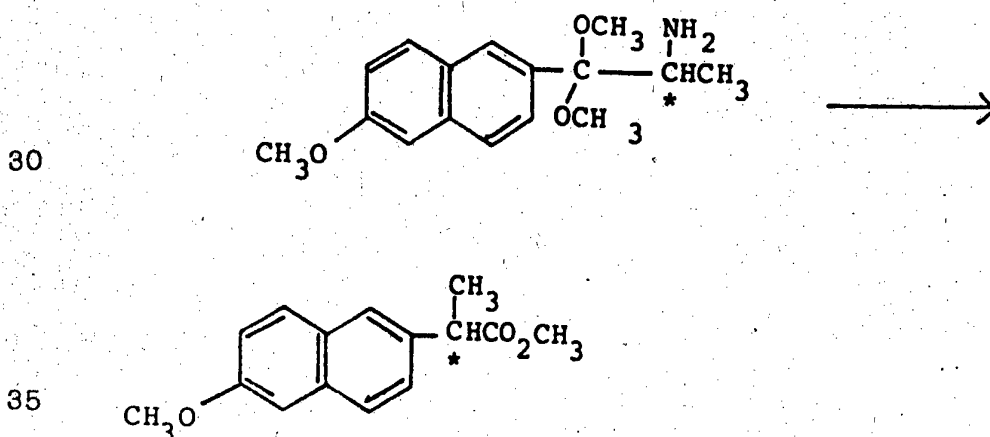
IR-Spektrum (KBr-Pressling): 1610, 1488, 1173, 1119, 1047,
15 860 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,91 (3H, d, J=7Hz), 1,14 (2H, s)
3,26 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,38 (1H, q, J=7Hz), 3,87
(3H, s), 7,0 - 7,3 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J=9Hz und 2Hz),
7,6 - 7,9 (3H, m).

20 Elementaranalyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:	C	H	N
ber.:	69,79	7,69	5,09
gef.:	69,52	7,67	4,94 %

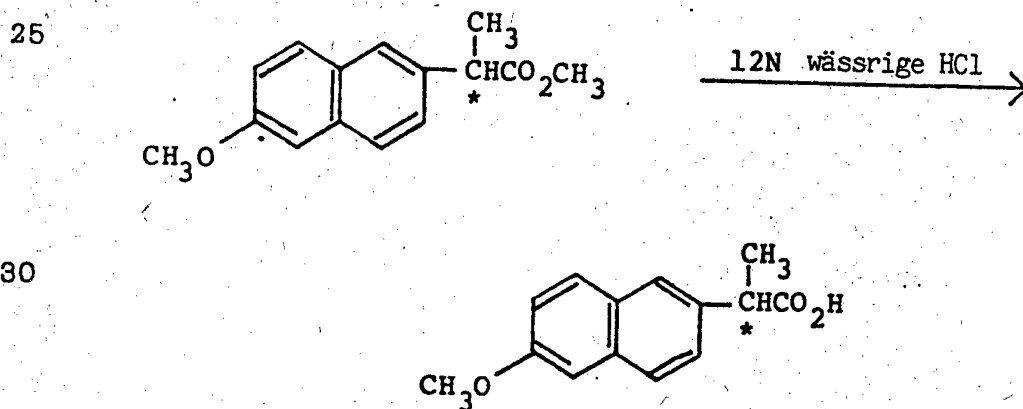
25 Beispiel 4



- 1 285 mg (1,04 mMol) (+)-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-amino-1-propanon-dimethylacetal werden in 2 ml Essigsäure gelöst und anschliessend bei Raumtemperatur gerührt. Sodann werden innerhalb von 3 Stunden in kleinen Portionen 0,720 g (10,4 mMol) Natriumnitrit zugegeben. Das Gemisch wird 17 Stunden bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wird das Gemisch 2 mal mit je 15 ml Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird 3 mal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Methylenchlorid) gereinigt. Man erhält 89 mg (35 Prozent d.Th.) Methyl-(+)- α -(6-methoxy-2-naphthyl)-propionat.
- 10 $[\alpha]_D^{22} + 20^\circ$ (c = 0,89; Chloroform).
- 15 NMR-Spektrum (CDCl_3); δ 1,54 (3H, d, J=7Hz), 3,60 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,80 (1H, q, J=7Hz), 7,0 - 7,8 (6H, m).

Das NMR-Spektrum des Produkts stimmt im wesentlichen mit dem Spektrum eines authentischen Produkts des dl-Paars überein.

Beispiel 5



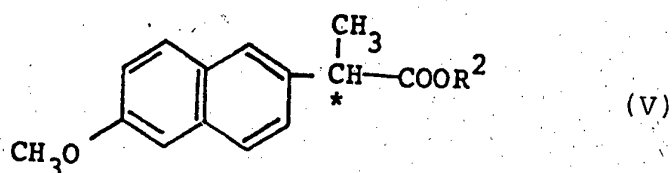
- 1 Ein Gemisch aus 90 mg (0,37 mMol) Methyl-(+)- α -6-methoxy-2-naphthyl)-propionat von 100-prozentiger optischer Reinheit $[\alpha]_D^{20} + 78,2^\circ$ (CHCl_3), 1 ml 12 n wässriger Salzsäure und 1 ml Dimethoxyäthan wird 23 Stunden bei 50°C gerührt.
- 5 Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird das Gemisch 3 mal mit je 8 ml Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird mit 3 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Essigsäureäthylester (1:2)) gereinigt. Man erhält 49 mg (63 Prozent d.Th.) (+)- α -(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure in Form von farblosen Kristallen.
F. 155 bis 157°C .
 $[\alpha]_D^{20} + 67,2^\circ$ ($c = 1,10$; CHCl_3).
- 15 Das NMR-Spektrum dieses Produkts stimmt im wesentlichen mit dem Spektrum der razemischen Modifikation überein.

Beispiel 6

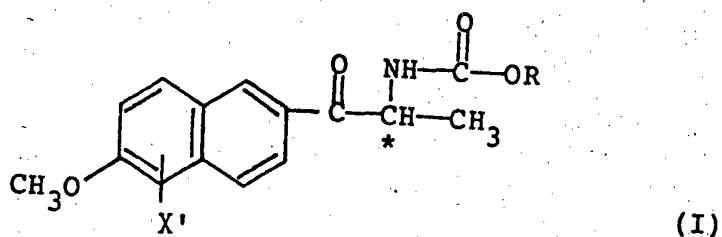
- 20 Ein durch Zusatz von 23 g d-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure (hergestellt gemäss Beispiel 9) zu 4 g Natriumhydroxid in 500 ml wässrigem Methanol hergestelltes Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann eingedampft. Man erhält Natrium-2-(6-methoxy-2-naphthyl)-propionat.
- 25 Das Produkt wird in Toluol aufgenommen, zentrifugiert, mit Hexan gewaschen und getrocknet. Das Produkt schmilzt bei etwa 255°C unter Zersetzung. Sein IR-Spektrum weist Maxima bei 1260, 1600, 1625 und 1725 cm^{-1} auf. Die Ausbeute beträgt 95 Prozent, bezogen auf d-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure.
- 30

Erfindungsanspruch

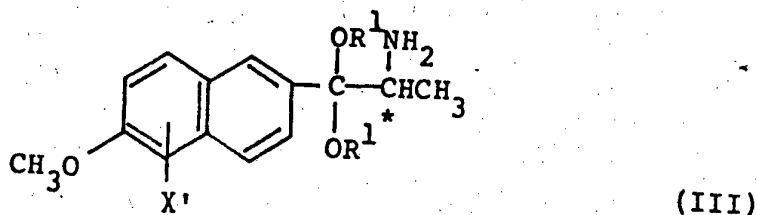
1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure oder deren Estern der allgemeinen Formel V



in der R^2 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder einen niederen Hydroxyalkylrest bedeutet und der Stern ein asymmetrisches Kohlenstoffatom markiert, oder von pharmakologisch verträglichen Salzen davon, gekennzeichnet dadurch, dass man
(a) optisch aktives 1-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-(alkoxycarbonyl)-amino-1-propanon der allgemeinen Formel I

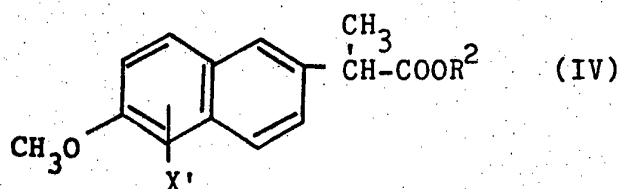


in der X' ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom in der 5- oder 7-Stellung des Naphthylrestes bedeutet, R einen substituierten oder unsubstituierten niederen Alkylrest bedeutet und der Stern ein asymmetrisches Kohlenstoffatom markiert, in ein entsprechendes Aminoacetal der allgemeinen Formel III überführt



in der X' die vorstehende Bedeutung hat, R¹ einen niederen Alkylrest bedeutet oder die beiden Reste R¹ zusammen einen Alkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden, und gegebenenfalls die 5- oder 7-Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III mit einem Reduktionsmittel zur Entfernung des Halogenatoms umgesetzt, und

(b) das Aminoacetal der allgemeinen Formel III mit einem N-Nitrosierungsmittel in Gegenwart eines wässrigen Lösungsmittels unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt



in der X' und R² die vorstehende Bedeutung haben, und, wenn X' ein Halogenatom bedeutet, die 5- oder 7-Halogenverbindungen der allgemeinen Formel IV mit einem Reduktionsmittel unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel V reduziert und gegebenenfalls

(c) die Verbindungen der allgemeinen Formel V in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.