

- [86] F. Kröhnke, *Angew. Chem.* 75 (1963) 181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 225.
- [87] A. R. Katritzky, W. K. Yeung, R. C. Patel, K. Burgess, *Heterocycles* 20 (1983) 623.
- [88] A. R. Katritzky, N. Dabbas, R. C. Patel, A. J. Cozens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 102 (1983) 51.
- [89] A. R. Katritzky, O. Rubio, J. M. Aurrecoechea, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, im Druck.
- [90] A. R. Katritzky, Z. Zakaria, E. Lunt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1879.
- [91] A. R. Katritzky, B. J. Agha, G. Z. de Ville, E. Lunt, *Chem. Heterocycl. Compd. (USSR)*, im Druck.
- [92] A. R. Katritzky, B. Agha, G. Z. de Ville, E. Lunt, M. L. Podmore, *Org. Magn. Reson.* 21 (1983) 649.
- [93] A. R. Katritzky, K. Burgess, R. C. Patel, *Heterocycles* 15 (1981) 1175.
- [94] A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, Z. Zakaria, R. L. Harlow, S. H. Simonson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1870.
- [95] A. R. Katritzky, R. Awartani, R. C. Patel, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 498.
- [96] A. R. Katritzky, A. Prout, B. J. Agha, M. Alajarin-Ceron, *Synthesis* 1981, 959.
- [97] A. R. Katritzky, R. Awartani, *Synthesis* 1983, 507.
- [98] A. R. Katritzky, A. T. Tomas, *Heterocycles* 18 (1982) 21.
- [99] A. R. Katritzky, P. Ballesteros, *J. Chem. Res. (S)* 1981, 172.
- [100] A. R. Katritzky, N. E. Grzeskowiak, M. Alajarin-Ceron, Z. B. Bahari, H. A. Beltrami, J. G. Keay, *J. Chem. Res. (S)* 1982, 208.
- [101] A. R. Katritzky, P. Ballesteros, A. Tarraga-Tomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 1495.
- [102] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, A. Maquestiau, R. Flammang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 45.
- [103] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, *J. Chem. Res.*, im Druck.
- [104] A. R. Katritzky, S. N. Vassilatos, M. Alajarin-Ceron, *Org. Magn. Reson.* 21 (1983) 587.
- [105] K. L. Busch, B.-H. Hsu, K. V. Wood, R. G. Cooks, A. R. Katritzky, C. G. Schwarz, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 764.

## Synthese von entzündungshemmenden $\alpha$ -Arylalkansäuren durch 1,2-Arylverschiebung

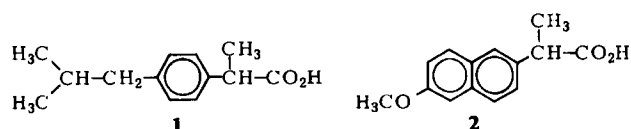
Neue synthetische Methoden (42)

Von Claudio Giordano\*, Graziano Castaldi und Fulvio Uggeri

$\alpha$ -Arylalkansäuren haben als entzündungshemmende Wirkstoffe einen beträchtlichen Marktanteil erobert. Deshalb besteht ein Bedarf an praktikablen und preiswerten Verfahren für die Herstellung dieser Verbindungen im größeren Maßstab. Lange Zeit war der Zugang zu dieser Substanzklasse auf die Willgerodt- und die Darzens-Reaktion beschränkt. In jüngerer Zeit sind Methoden entwickelt worden, die auf der 1,2-Arylverschiebung in Acetalen  $\alpha$ -funktionalisierter Alkylarylketone beruhen. Das neue Konzept ging von der Oxythallierung von Alkylarylketonen aus, die Taylor und McKillop 1971 beschrieben hatten. Auf dieser Grundlage sind auch asymmetrische Synthesen einiger wichtiger Arylalkansäuren gelungen. Die stark toxischen Thalliumsalze lassen sich unter anderem durch katalytisch wirkende Metallsalze ersetzen.

### 1. Einführung

Nahezu ein Jahrhundert lang hat Aspirin die führende Rolle unter den milden entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Medikamenten gespielt. Während der letzten Jahrzehnte ist jedoch ein Bedarf an aspirinähnlichen Verbindungen mit höherer therapeutischer Wirkung und geringeren Nebenwirkungen entstanden. Es hat sich inzwischen erwiesen, daß  $\alpha$ -Arylalkansäuren, und hier besonders die  $\alpha$ -Arylpropionsäuren, diese Bedingungen erfüllen können<sup>[1]</sup>. Beispielsweise werden Ibuprofen **1** und Naproxen (*S*)-**2** bereits weithin in der medizinischen Praxis verwendet<sup>[1b]</sup>.

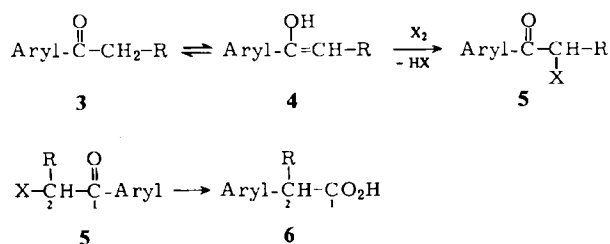


Die meisten Synthesen von  $\alpha$ -Arylalkansäuren gehen von Arylcarbonylverbindungen aus<sup>[1]</sup>, die durch selektive elektrophile Acylierung in guten Ausbeuten hergestellt werden können; die Umsetzung zu  $\alpha$ -Arylalkansäuren gelingt auf vielen Wegen.

Zu Anfang war die Willgerodt-Kindler-Reaktion die Methode der Wahl<sup>[2]</sup>. Ihr präparativer Nutzen ist jedoch begrenzt, und zwar durch a) die häufig erforderlichen hohen Temperaturen und den meist nötigen erhöhten Druck; b) die mühsame und komplizierte Aufarbeitung und c) die in vielen Fällen mäßige und schlecht reproduzierbare Ausbeute. Danach wandte sich die Aufmerksamkeit der Darzens-Reaktion zu<sup>[3]</sup>; sie führt über die basische Kondensation eines Aldehyds oder Ketons mit einem  $\alpha$ -Halogen-carbonsäureester zunächst zu einem  $\alpha,\beta$ -Epoxyester, der in mehrstufiger Reaktion in die gewünschte Säure umgewandelt wird.

In der Folge wurden bequemere Synthesen für  $\alpha$ -Arylalkansäuren **6** gefunden, die auf der Umlagerung von  $\alpha$ -Halogen-,  $\alpha$ -Thallio(III)-,  $\alpha$ -Tosyl- oder  $\alpha$ -Dialkylarylketonen **5** beruhen.

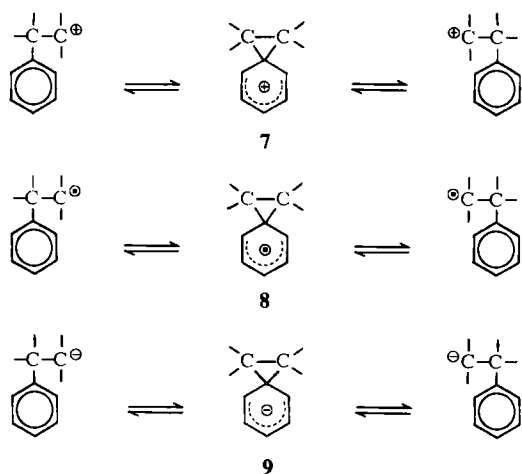
[\*] Dr. C. Giordano, Dr. G. Castaldi, Dr. F. Uggeri  
Zambon Chimica S.p.A.  
Via Dovaro 26, I-36045 Lonigo (Vicenza) (Italien)



Diese Prozesse sind durch zwei Hauptschritte gekennzeichnet: a) Angriff eines Elektrophils auf die Enolform **4** des nicht funktionalisierten Ketons **3**, b) Umlagerung des so erhaltenen  $\alpha$ -funktionalisierten Ketons **5** zur Säure **6**.

Da es für den ersten Schritt zahlreiche einfache Wege gibt, hängt der Erfolg der Synthese hauptsächlich von den Faktoren ab, die den zweiten Schritt, d. h. die 1,2-Verschiebung des Arylrestes, beeinflussen.

1,2-Verschiebungen von Arylresten können grundsätzlich über kationische<sup>[4]</sup>, radikalische<sup>[5]</sup> oder carbanionische<sup>[6]</sup> Zwischenstufen **7**, **8** bzw. **9** sowie über Carbene<sup>[7]</sup> verlaufen, wobei die letzte Reaktion wegen der dominierenden Wasserstoffverschiebung nicht verallgemeinerungsfähig und nur wenig selektiv ist. In allen Fällen handelt es sich um intramolekulare Reaktionen.



Für die Synthese von  $\alpha$ -Arylalkansäuren ist die Umlagerung von  $\beta$ -Arylalkyl-Kationen aus  $\alpha$ -funktionalisierten Alkylarylketonen **5** sicherlich die interessanteste dieser Möglichkeiten. Diese Substrate haben bereits die richtige Oxidationsstufe und führen deshalb direkt zu den Carbonsäuren, während bei der Umlagerung über Radikale oder Carbanionen noch eine Oxidation notwendig ist.

Die Beteiligung der Arylgruppe an der elektrophilen Umlagerung der Verbindungen **5**, X = Halogen, ist gesichert: Die Reaktionsgeschwindigkeit wird von elektronenziehenden Substituenten erniedrigt und von elektronenspendenden Substituenten erhöht<sup>[8]</sup>.

Quantenchemische Berechnungen mit EHT-, CNDO/2- und ab-initio-Methoden am Benzenium-Ion  $\text{C}_6\text{H}_7^+$  als Modell sprechen ebenfalls für eine Beteiligung der Arylgruppe. Erfahrungsgemäß<sup>[9]</sup> überschätzt CNDO/2 die Stabilität cyclischer Strukturen (nach dieser Methode ist die Energie von **10** um 119.4 kcal/mol niedriger als die von **11**), während EHT die Stabilität cyclischer Strukturen unterschätzt (die Struktur **11** ist nach EHT um 20 kcal/mol energieär-

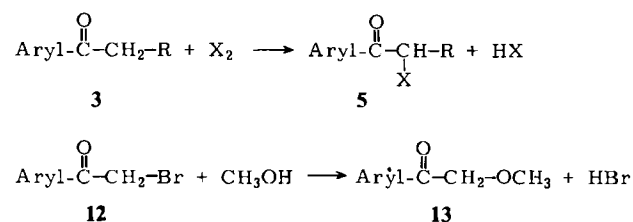
mer als **10**). Ab-initio-Berechnungen<sup>[10]</sup> mit einem reduzierten STO-3G-Basisatz ergaben, daß die überbrückte Struktur **10** um 35–50 kcal/mol stabiler ist als irgend eine mögliche Konformation der offenkettigen Spezies **11**.



Wird die benzyliche Methylengruppe im Substrat durch eine Carbonylfunktion ersetzt, so sollte die 1,2-Verschiebung der Arylgruppe weniger leicht verlaufen, weil die  $\text{sp}^2$ -Geometrie des Carbonylkohlenstoffs sich cyclopropylartigen Spiro-Übergangszuständen „widersetzt“<sup>[11]</sup>. Durch Maskieren der Carbonylfunktion als Acetal läßt sich die günstige  $\text{sp}^3$ -Geometrie in der Benzyllposition wiederherstellen; dadurch sollte das entstehende Carbenium-Zentrum destabilisiert und die Beteiligung der Arylgruppe an der Umlagerung begünstigt werden<sup>[8]</sup>. Diese Strategie hat sich bewährt: Durch die Acetalisierung der Carbonylgruppe konnte die erwünschte 1,2-Wanderung der Arylgruppe erreicht werden.

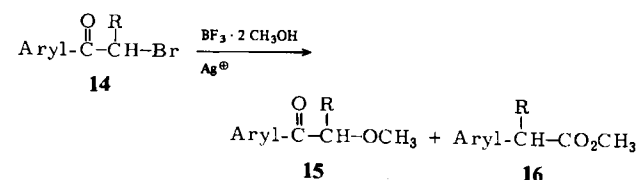
## 2. Umlagerung von $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen

Alkylarylketone **3** können durch Halogenierung leicht in  $\alpha$ -Stellung zu **5** funktionalisiert werden. Die Solvolyse von Phenacylhalogeniden wie **12** führt aber nur zu Substitutionsprodukten **13**<sup>[12]</sup>; alle Versuche, die Umlagerungsprodukte zu erhalten, blieben erfolglos<sup>[12]</sup>.



Hingegen wird bei der Solvolyse von  $\alpha$ -Halogenbenzyl und  $\alpha$ -Halogen-*tert*-alkylarylketonen in Gegenwart von Silber-Ionen eine 1,2-Verschiebung des Arylrestes beobachtet, die in den meisten Fällen von Substitutionen und Eliminierungen begleitet ist<sup>[13–15]</sup>.

Bei der Methanolyse von  $\alpha$ -Brom-*prim*- und  $\alpha$ -Brom-*sec*-alkylarylketonen **14** finden sowohl Substitution (zu **15**) als auch Umlagerung (zu **16**) statt; das Verhältnis **16**/**15** hängt stark von der Acidität des Mediums ab<sup>[16]</sup>. Die 1,2-Arylverschiebung wird von elektronenabgebenden Substituenten an der Arylgruppe begünstigt (Tabelle 1).



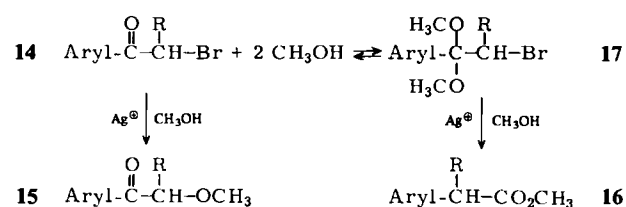
Nach der Umlagerung von 2-Brom-4'-methoxyacetophenon ( $\text{R} = \text{H}$ , Aryl = 4-Methoxyphenyl) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  war  $^1\text{H}$ -

Tabelle 1. Reaktion der Ketone **14** unter Substitution zu **15** oder unter 1,2-Arylverschiebung zu **16**; Einfluß von Substituenten der Arylgruppe.

Aryl	R	Ausb. [%]		
		15	16	16/15
4-Methoxyphenyl	H	11.6	58	5
Phenyl	H	40	8	0.2
4-Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	8.7	78	9
Phenyl	CH <sub>3</sub>	25.5	51	2
6-Methoxy-2-naphthyl [a]	CH <sub>3</sub>	5.7	85	15

[a] Methylester von **2**.

NMR-spektroskopisch im Reaktionsgemisch neben dem Ausgangsmaterial und dem Enoether auch das Acetal **17** nachzuweisen<sup>[16b]</sup>. Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, daß die Umlagerung über das Acetal verläuft.



Um diese Hypothese zu prüfen, wurden Acetale von  $\alpha$ -Halogen-*prim*- und  $\alpha$ -Halogen-*sec*-alkylarylketonen mit Silbersalzen in Methanol umgesetzt<sup>[11]</sup>. Man erhielt die Umlagerungsprodukte **16** in quantitativen Ausbeuten (Tabelle 2).

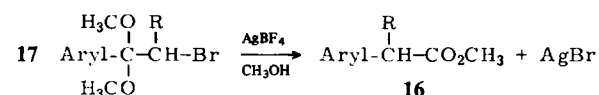


Tabelle 2. Reaktion der Acetale **17** mit AgBF<sub>4</sub> in Methanol unter 1,2-Arylverschiebung zu **16** und AgBr.

Aryl	R	t [h]	Umsatz [%]	Ausb. [%]
4-Methoxyphenyl	H	2	95	98
4-Methylphenyl	H	6	85	98
3-Chlorphenyl	H	48	17	98
4-Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	1.5	96	98
6-Methoxy-2-naphthyl [a]	CH <sub>3</sub>	1	98	98

[a] Methylester von **2**.

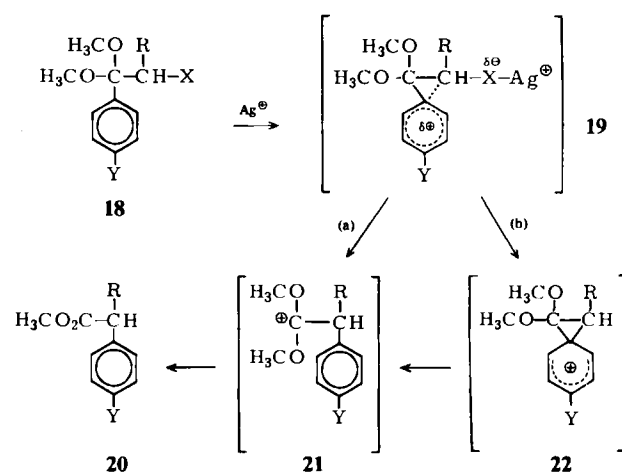
Kinetische Untersuchungen zeigten, daß die Reaktion nach erster Ordnung bezogen auf AgBF<sub>4</sub> und auf das  $\alpha$ -Bromacetal **17** verläuft; geschwindigkeitsbestimmend ist demnach die Wechselwirkung zwischen **17** und Ag<sup>+</sup>.

Die gute Hammett-Korrelation zwischen den Substituentenkonstanten  $\sigma^+$  und den dazu gehörenden Geschwindigkeitskonstanten ( $\rho = -3.29$ ) deutet darauf hin, daß die Umlagerung stark vom polaren Charakter der Substituenten beeinflusst wird.

Anders verhält es sich mit der durch Silber-Ionen katalysierten Ethanolyse von Phenacylbromiden<sup>[12a]</sup>, bei der nur Substitutionsprodukte (Ether) entstehen und Änderungen der Substituenten der Arylgruppe wirkungslos sind. Diese Beobachtung erklärt, daß die Substituenten einen Einfluß auf die Produktverteilung haben, wenn das Acetal im Gleichgewicht mit dem Keton vorliegt: Die Reaktionsge-

schwindigkeit der Ketone wird von den Substituenten nicht beeinflusst, während die Umlagerungsgeschwindigkeit der Acetale um so größer wird, je stärker die Substituenten Elektronen an die Arylgruppe abgeben.

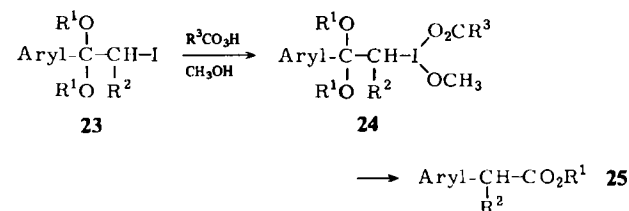
Der starke polare Effekt bei der Umlagerung von  $\alpha$ -Bromacetalen deutet darauf hin, daß die Arylgruppe im Übergangszustand an der Stabilisierung der positiven Ladung beteiligt ist. Darüber hinaus entspricht die Reihenfolge der Reaktivität von  $\alpha$ -Halogenacetalen (I > Br > Cl) den Vorhersagen aufgrund der Bindungsenergien der entsprechenden Kohlenstoff-Halogen-Bindungen. Daraus folgt, daß die Kohlenstoff-Halogen-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt gebrochen wird. Schema 1 zeigt einen Reaktionsmechanismus, der aus den vorstehenden Beobachtungen abgeleitet ist.



Schema 1.

Je nach der Elektronendichte am Arylring kann die Reaktion des Acetals **18** über **19** zum Kation **21** entweder nach einem Synchronmechanismus (a) (bei elektronenanziehenden Gruppen Y) oder (bei elektronenspendenden Gruppen Y) nach Weg (b) über die Zwischenstufe **22** verlaufen.

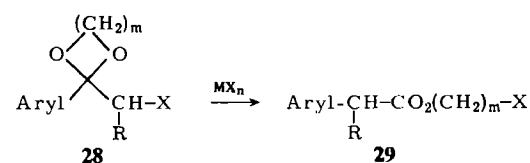
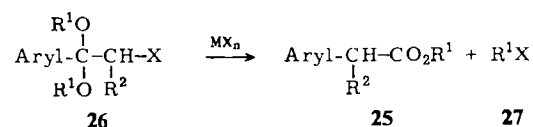
Da stöchiometrische Mengen an Silbersalzen gebraucht werden, ist die Methode für größere Ansätze wenig attraktiv und für industrielle Prozesse ungeeignet. Es sind umfangreiche Anstrengungen unternommen worden, um die Grenzen der Methode zu überwinden. So wurden  $\alpha$ -Iodacetale **23** mit Peroxysäuren zu Iod(III)-Derivaten **24** oxidiert; diese Verbindungen lagern sich spontan zu **25** um, weil Iod(III)-Spezies sehr gute Fluchtgruppen bilden<sup>[17]</sup>.



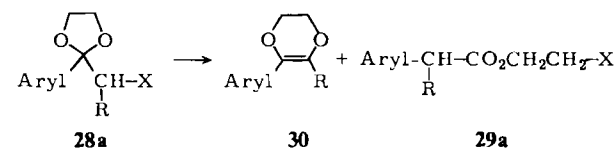
Kürzlich haben Thomas und Higgins<sup>[18]</sup> den gleichen Weg beschritten und ähnliche Ergebnisse erhalten. Diese Autoren berichten unter anderem, daß alle Versuche, die Reaktion mit Lewis-Säuren durchzuführen, fehlgeschlagen sind. Die gewünschte Umlagerung gelingt dagegen unter

geeigneten Versuchsbedingungen<sup>[19,20]</sup> mit sauren Katalysatoren (weiche Lewis-Säuren und Grenzfälle), die – wie das Silber-Ion – die Kohlenstoff-Halogen-Bindung polarisieren, aber nur eine geringe Affinität zu den Sauerstoffatomen der Acetalgruppe haben.

Versuche ergaben, daß Salze der Metalle Zink, Zinn, Kupfer, Quecksilber, Palladium, Cobalt, Antimon, Bismut und Eisen die Umwandlung der Acetale von  $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen **26** in die Alkylester von  $\alpha$ -Arylalkansäuren **25** und Alkylhalogenide **27** katalysieren; dabei wurden verschiedene Lösungsmittel, auch Kohlenwasserstoffe, verwendet<sup>[20]</sup>. Aus cyclischen Acetalen **28** werden  $\omega$ -Halogenalkylester **29** gebildet.



Bei Reaktionen der Ethylenacetale von  $\alpha$ -Halogen-*sec*-alkylarylketonen **28a** ohne elektronenreiche Substituenten am Arylring entstehen infolge der Sauerstoff-Wanderung neben **29a** beträchtliche Anteile 5-Alkyl-6-aryl-2,3-dihydro-1,4-dioxin **30**<sup>[21]</sup>.



Klassische Lewis-Säuren wie Aluminiumchlorid oder Borfluorid oder allgemein „harte“ Säuren sind für die Umlagerung weniger geeignet, da sie den Sauerstoff des Acetals stark komplexieren und dadurch die Umwandlung des Acetals in das entsprechende Keton oder den Enolether begünstigen. Einige wichtige Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

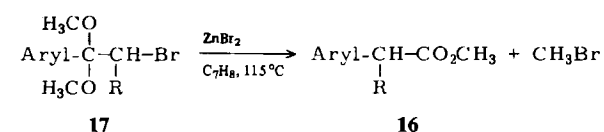


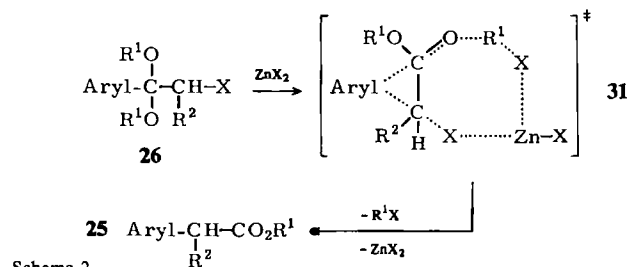
Tabelle 3. ZnBr<sub>2</sub>-katalysierte Reaktion der Acetale **17** in Toluol bei 115°C unter 1,2-Arylverschiebung zu **16**.

Aryl	R	t [h]	Ausb. [%]
4-Methoxyphenyl	H	1	95
4-Methylphenyl	H	8	80
4-Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	0.5	98
4-Methylphenyl	CH <sub>3</sub>	1.5	96
4-Chlorphenyl	CH <sub>3</sub>	24	78
6-Methoxy-2-naphthyl [a]	CH <sub>3</sub>	0.5	98
4-Isobutylphenyl [b]	CH <sub>3</sub>	4	94

[a] Methylester von **2**. [b] Methylester von **1**.

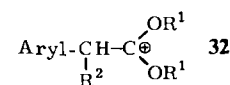
Diese Methode ist vor allem deswegen vorteilhaft, weil sie nur katalytische Mengen billiger Metallsalze erfordert. Sie ist zur industriellen Herstellung einiger  $\alpha$ -Arylpropionsäuren angewendet worden.

Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion zeigten, daß sich die weichen Lewis-Säuren und die Grenzfälle in gleicher Weise an der 1,2-Verschiebung des Arylrestes beteiligen wie die Silbersalze (Schema 2).



Schema 2.

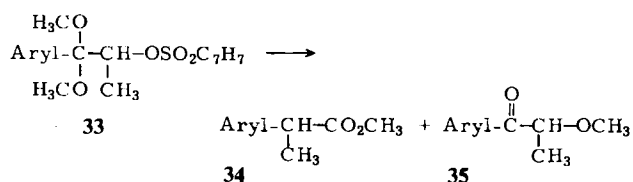
Die Wechselwirkung zwischen Substrat und Katalysator bewirkt eine zunehmende Polarisierung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung und die gleichzeitige Wanderung der Arylgruppe. Der Übergangszustand **31** kann sich entweder in einem synchronen oder in einem zweistufigen Prozeß über ein Kation **32** in die Produkte umwandeln.



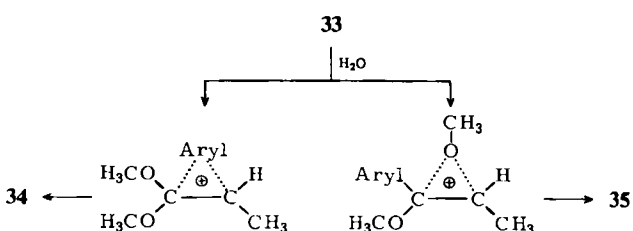
In jüngster Zeit ist berichtet worden, daß sich Acetale von  $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen **26** auch in Abwesenheit von Metallkatalysatoren zu  $\alpha$ -Arylalkansäureestern **25** umlagern, wenn sie in polaren protischen Lösungsmitteln unter neutralen Bedingungen erhitzt werden<sup>[22,23]</sup>.

### 3. Solvolyse der Acetale von 1-Aryl-2-sulfonyloxy-1-alkanonen

Die Solvolyse der Acetale von 2-Tosyloxypropiphenonen **33** in wäßrigem Methanol in Gegenwart einer schwachen Base ergibt  $\alpha$ -Arylpropionsäure-methylester **34** und 2-Methoxypropiphenone **35**<sup>[24]</sup>.

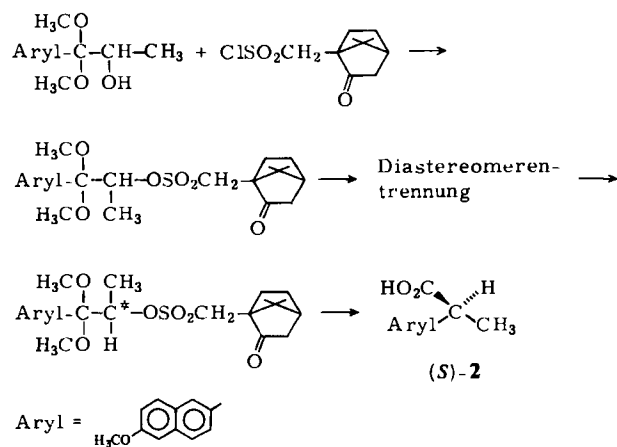


Die Bildung von **34** und **35** ist einem intramolekularen Austausch der Tosyloxygruppe durch den benachbarten Arylrest bzw. die Methoxygruppe zugeschrieben worden.



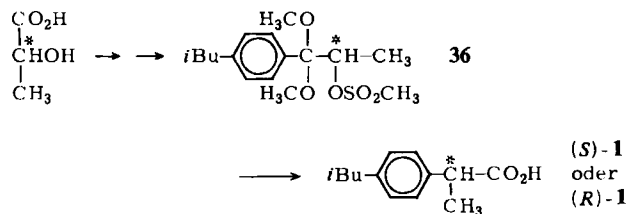
Polare Effekte der Substituenten an der Arylgruppe sind in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  untersucht worden; mit zunehmender Elektronendichte am aromatischen Ring nehmen sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Selektivität bezüglich der Esterbildung zu.

Mit dieser Methode war es möglich, Enantiomere von  $\alpha$ -Arylalkansäuren durch Umlagerung eines enantiomerenreinen  $\alpha$ -Sulfonyloxyacetals zu synthetisieren<sup>[25]</sup>. Dieses Ergebnis ist deshalb so wichtig, weil bei einigen  $\alpha$ -Arylalkansäuren nur ein Enantiomer entzündungshemmend wirkt. Ein wohlbekanntes Beispiel hierfür ist die 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure **2**, deren *S*-Isomer (Naproxen) 28mal so wirksam ist wie das *R*-Isomer. Naproxen ist nach der Reaktionssequenz in Schema 3 synthetisiert worden.



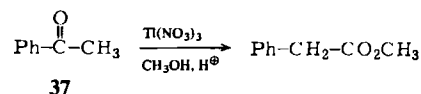
Schema 3.

Es sei betont, daß die 1,2-Umlagerung in Einklang mit einem  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus unter vollständiger Inversion der Konfiguration erfolgt. Auf dieser Grundlage ist eine asymmetrische Synthese von  $\alpha$ -Arylalkansäuren, z. B. den Enantiomeren von **1**, entwickelt worden<sup>[26]</sup>; sie verläuft über ein enantiomerenreines Acetal **36**, das in einem mehrstufigen Prozeß aus Milchsäure (*R* oder *S*) gewonnen wird.



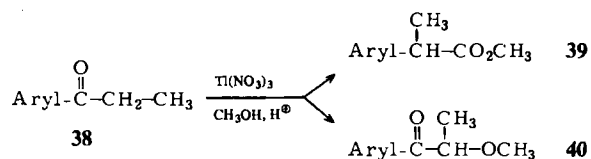
#### 4. Reaktion von Alkylarylketonen mit Thallium(III)- und Blei(IV)-Salzen

Eine Methode zur direkten Umwandlung von Alkylarylketonen in  $\alpha$ -Arylalkansäureester durch Thallium(III)-katalysierte Umlagerung haben zuerst McKillop, Swann und Taylor im Jahre 1971 beschrieben<sup>[27]</sup>. Diese oxidative Umlagerung von Alkylarylketonen ist eine glatte Reaktion<sup>[28]</sup>. So wird Acetophenon **37** von Thallium(III)-nitrat in saurem Methanol bei Raumtemperatur schnell in Phenyllessigsäure-methylester übergeführt.

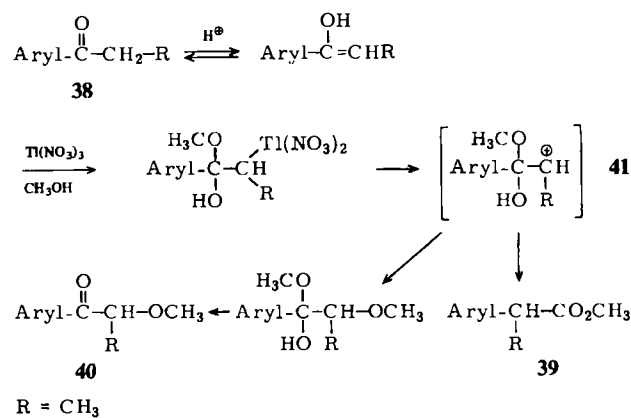


Hingegen reagieren Acetophenone, deren aromatischer Ring durch elektronenziehende Substituenten deaktiviert ist, nur langsam und mit schlechten Ausbeuten zu den Arylessigsäure-methylestern.

Propiophenone **38** ergeben Produktgemische, in denen die erwünschten Ester **39** und die  $\alpha$ -Methoxypropiophenone **40** die Hauptkomponenten sind.



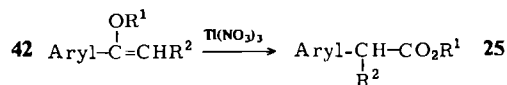
Der Reaktionsmechanismus wird in Schema 4 dargestellt. Auf die säurekatalysierte Enolisierung des Ketons **38** folgen die Oxythallierung der dabei gebildeten CC-Doppelbindung und die 1,2-Verschiebung der Arylgruppe unter gleichzeitiger Reduktion von Thallium(III) zu Thallium(I). Die beträchtlichen Mengen an  $\alpha$ -Methoxyderivaten **40**, die im Falle der Propiophenone gefunden wurden, werden von den Autoren als das Ergebnis einer stärkeren Stabilisierung des Kations **41** durch die Methylgruppe ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) erklärt.



Schema 4.

Später gelang es durch Verwendung von Thallium(III)-nitrat in Orthoameisensäure-trimethylester/Methanol<sup>[29]</sup> oder von „wasserfreiem Thallium(III)-nitrat“ (Addukt mit  $3\text{CH}_3\text{OH}$ ) auf einem festen Träger<sup>[30]</sup>, auch Propiophenone in guten Ausbeuten und praktisch ohne Bildung von  $\alpha$ -Methoxyderivaten in die Ester von  $\alpha$ -Arylalkansäuren umzuwandeln. Die Reaktion dürfte über eine Oxidation des in situ gebildeten Enoleters verlaufen.

In Einklang damit wurde gefunden<sup>[31]</sup>, daß sich die Enolether **42** mit hoher Selektivität in die Ester **25** umlagern.



Unlängst haben *Thomas* und *Higgins* den Mechanismus der Oxythallierung von Alkylarylketonen weiter untersucht<sup>[18,32]</sup>. Ungeachtet einiger kleiner Abweichungen stimmen alle Autoren darin überein, daß die Umlagerungsprodukte aus  $\alpha$ -thallierten Halbacetalen oder Acetalen stammen, während sich die Substitutionsprodukte (d. h.  $\alpha$ -Alkoxyderivate) aus den  $\alpha$ -thallierten Ketonen bilden. Diese Schlußfolgerung betont die große Ähnlichkeit der hier beschriebenen Umlagerung mit derjenigen von  $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen.

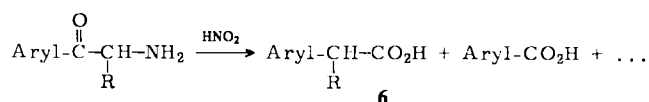
Zwei wichtige Gesichtspunkte schränken jedoch die industrielle Ausnutzung dieser Synthese ein: der Preis der Thalliumsalze und ihre Giftigkeit. Der Versuch, die Thallium(III)-Spezies durch Oxidationsmittel in einem Kreisprozeß zu regenerieren, ist zwar gelungen und publiziert<sup>[33]</sup>. Trotzdem bleiben neben den technologischen Problemen auch Zweifel, ob Medikamente behördlich zugelassen werden, die über Thalliumverbindungen hergestellt worden sind.

Es sind zahlreiche Anstrengungen unternommen worden, um die Verwendung von Thalliumsalzen zu umgehen. Auf dieser Linie liegen die Untersuchungen zur Reaktion zwischen Alkylarylketonen und Blei(IV)-acetat<sup>[34,35]</sup>. Die Ergebnisse ähneln denjenigen, die mit den Thallium(III)-Verbindungen gefunden worden sind; an der Reaktion scheint die Umlagerung eines plumbierten Halbacetals beteiligt zu sein.

Ester von  $\alpha$ -Arylalkansäuren sind außerdem durch Reaktion zwischen  $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen und Thallium(III)-nitrat in Gegenwart von Orthoameisensäure-trialkylestern erhalten worden<sup>[36]</sup>. Wahrscheinlich wirkt das Thallium(III)-Salz in diesem Fall als Lewis-Säure.

## 5. Verschiedenes

Die Solvolyse von  $\alpha$ -Dialkoalkylarylketonen ist nicht selektiv und liefert die gewünschten Umlagerungsprodukte **6** nur in niedrigen Ausbeuten<sup>[37]</sup>.

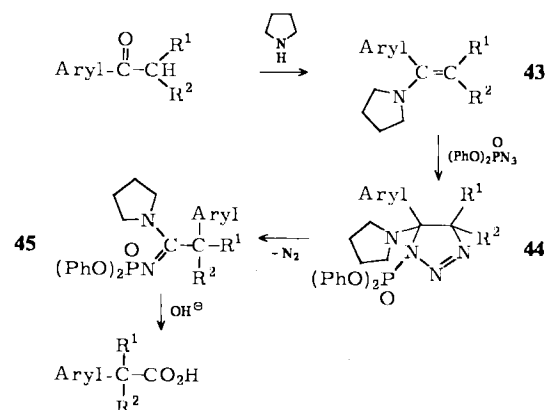


Durch Maskieren der Carbonylgruppe als Acetal konnte kürzlich die Umlagerung mit hoher Selektivität durchgeführt werden; optisch aktive Acetale von  $\alpha$ -Aminoalkylarylketonen ließen sich enantioselektiv in  $\alpha$ -Arylalkansäuren umwandeln<sup>[38]</sup>.

Ein weiterer interessanter Zugang ist die dreistufige Reaktion, die in Schema 5 wiedergegeben ist<sup>[39]</sup>: a) Umwandlung der Ketone mit Pyrrolidin in die Enamine **43**, b) 1,3-dipolare Cycloaddition von Diphenylazidophosphat an die Enamine zu **44**, gefolgt von einer Arylwanderung zu **45**, und c) Hydrolyse der *N*-phosphorylierten Amidine.

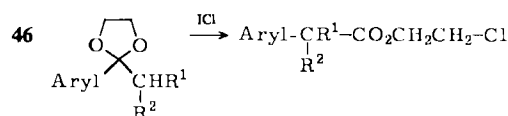
Außerdem sind  $\alpha$ -Arylalkansäureester durch Umsetzung von 2-Alkyl-2-aryl-1,3-dioxolanen **46** mit Iod(I)-chlorid in Dichlormethan erhalten worden<sup>[40]</sup>; diese Reaktion ähnelt der Umlagerung von cyclischen Acetalen der  $\alpha$ -Halogenalkylarylketone, z. B. **28**.

Die oxidative Umlagerung von Acetylpyrrolen ist eine der wichtigsten Reaktionen bei der Synthese von Porphyrin-

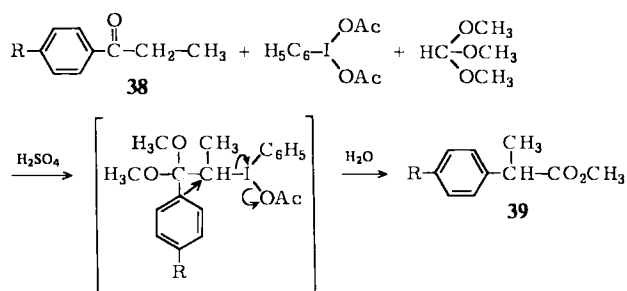


Schema 5.

nen mit „natürlichen“ Essigsäure-Seitenketten. Üblicherweise werden Thallium(III)-Salze für diese Umsetzung verwendet. *Franck* et al. gelang es nun, Acetale von geeigneten  $\alpha$ -Halogenalkylarylketonen in Gegenwart von Silber-Ionen umzulagern<sup>[41]</sup>.



Die Oxidation der Ethylenacetale von  $\alpha$ -Phenylselenoethyl- oder  $\alpha$ -Phenyltelluroethyl-arylketonen mit *m*-Chlorperbenzoesäure führt unter Arylverschiebung in mäßigen bis guten Ausbeuten zu (2-Hydroxyethyl)-2-arylpropionaten<sup>[42]</sup> (vgl. **28a**  $\rightarrow$  **29a**). Methyl-2-arylpropionate **39** entstehen in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Ethylarylketonen **38** mit (Diacetoxyiod)benzol in Trimethylorthoformiat in Gegenwart von Schwefelsäure (Schema 6)<sup>[43]</sup>.



Schema 6.

## 6. Zusammenfassung

Einige Synthesen wichtiger  $\alpha$ -Arylalkansäuren beruhen auf der Umlagerung von Alkylarylketonen, die in  $\alpha$ -Stellung funktionalisiert sind. Ein Schlüsselschritt in all diesen Reaktionen ist der Wechsel der Hybridisierung am Carbonyl-Kohlenstoff von  $sp^2$  nach  $sp^3$ , der durch die Maskierung der Carbonylgruppe als Acetal verwirklicht wird. Dabei scheint die Umlagerung von  $\alpha$ -Halogen-funktionalisierten Derivaten, die auch in den industriellen Maßstab übertragen worden ist, die einfachste Methode zu sein. Die Umlagerung kann durch katalytisch wirkende Metallsal-

ze<sup>[20]</sup> oder durch protische Solventien gefördert werden<sup>[22,23]</sup>; beide Maßnahmen ermöglichen den Verzicht auf die toxischen Thallium(III)-Salze<sup>[33]</sup>.

Nach unserer Ansicht ist die besprochene Umlagerung auch eine vielversprechende Methode für die direkte Synthese enantiomerenreiner Produkte, und zwar wegen der Einfachheit, der hohen Ausbeuten und des sauberen S<sub>N</sub>2-Mechanismus im entscheidenden Schritt. – Alle diese Reaktionen können darüber hinaus als Beispiele für die Chemie der Benzenium-Ionen angesehen werden.

*Wir danken Professor F. Minisci und Dr. A. Garbesi für ihre nützlichen Diskussionsbeiträge.*

Eingegangen am 16. März 1984 [A 495]  
Übersetzt von Dr. Karl Röser, Hirschberg

- [1] a) D. Lednicher, L. A. Metscher: *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York 1977, Kap. 6; T. Y. Shen, *Angew. Chem.* 84 (1972) 512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1972) 460; S. H. Ferreira, J. R. Vanc: *Antiinflammatory Drugs*, Springer, Berlin 1979, S. 321; b) *Script World Pharm. News* 10 (1980) 497.
- [2] E. V. Brown, *Synthesis* 1975, 358.
- [3] a) M. Ballester, *Chem. Rev.* 55 (1955) 283; b) V. Cannata, G. Tamberlani, DOS 3212 170 (1982); *Chem. Abstr.* 98 (1983) 53 448 g.
- [4] M. Saunders, S. Jchandrsekhar, P. von R. Schleyer in P. de Mayo: *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 1, Academic Press, New York 1980.
- [5] W. H. Urry, M. S. Kharasch, *J. Am. Chem. Soc.* 66 (1944) 1438.
- [6] E. Grovenstein, *Adv. Organomet. Chem.* 16 (1977) 167.
- [7] L. Seghers, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1943.
- [8] G. A. Olah, P. von R. Schleyer: *Carbonium Ions*, Vol. 3, Wiley-Interscience, New York 1972.
- [9] E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 7529.
- [10] W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5919.
- [11] C. Giordano, G. Castaldi, F. Casagrande, A. Belli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2575.
- [12] a) D. J. Pasto, K. Garves, M. P. Serve, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 774; b) D. J. Pasto, K. Garves, *ibid.* 32 (1967) 778; c) P. Ananthakrishna Nadar, C. Gnanasekaran, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1983.
- [13] J. P. Bégué, D. Bonnet, *Tetrahedron* 30 (1974) 141.
- [14] D. Baudry, M. Charpentier-Morize, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3013.
- [15] a) D. J. Pasto, J. P. Sevenair, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 711; b) N. De Kimpe, L. De Buyck, R. Verhé, N. Schamp, *Chem. Ber.* 116 (1983) 3631.
- [16] a) C. Giordano, G. Casagrande, DOS 3006 277 (1980); *Chem. Abstr.* 94 (1981) 30 372 f; b) C. Giordano, G. Castaldi, F. Casagrande, L. Abis, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1385; c) G. Castaldi, Dissertation, Università di Milano 1980; d) C. Giordano, F. Minisci, *Chim. Ind. (Milan)* 1972, 340.
- [17] C. Giordano, O. Piccolo, A. Citterio, M. Gandolfi, *Ital. Pat.-Anm.* 21 841 A/82 (1982).
- [18] S. D. Higgins, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 1483.
- [19] a) C. Giordano, A. Belli, F. Uggeri, G. Villa, *Eur. Pat.-Anm.* 35 305 (1981); *Chem. Abstr.* 96 (1982) 52 037 u; b) *Eur. Pat.-Anm.* 34 871 (1981); *Chem. Abstr.* 96 (1982) 34 940 d; c) C. Giordano, G. Villa, F. Uggeri, G. Castaldi, *Eur. Pat.-Anm.* 71 299 (1983); *Chem. Abstr.* 99 (1983) 55 407 p.
- [20] G. Castaldi, A. Belli, F. Uggeri, C. Giordano, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4658.
- [21] C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [22] C. Giordano, G. Castaldi, *Eur. Pat.-Anm.* 101 124 (1984).
- [23] C. Giordano, G. Castaldi, *Ital. Pat.-Anm.* 22 76 082 (1982); *Ital. Pat.-Anm.* 19 93 083 (1983).
- [24] a) G. Tsuchihashi, K. Kitajima, S. Mitamura, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4305; b) G. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Kitajima, *Eur. Pat.-Anm.* 48 136 (1982); *Chem. Abstr.* 97 (1982) 162 599 g.
- [25] G. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Kitajima, K. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1982) 5427.
- [26] G. Tsuchihashi, K. Kitajima, S. Mitamura, *Eur. Pat.-Anm.* 67 698 (1982); *Chem. Abstr.* 98 (1983) 178 945 y.
- [27] A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4919.
- [28] A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3340.
- [29] E. C. Taylor, R. L. Robey, K. T. Liu, B. Favre, H. T. Bozimo, R. A. Conley, C. S. Chiang, A. McKillop, M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3037.
- [30] E. C. Taylor, C. S. Chiang, A. McKillop, J. F. White, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6750.
- [31] J. A. Walker, M. D. Pillai, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3707.
- [32] S. D. Higgins, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 235.
- [33] J. A. Walker, *US-Pat.* 4 135 051 (1979); *Chem. Abstr.* 90 (1979) 137 517 b.
- [34] B. Myrboh, H. Ila, H. Juniappa, *Synthesis* 1981, 126.
- [35] K. Fujii, K. Nakao, T. Yamauchi, *Synthesis* 1982, 456.
- [36] K. Fujii, K. Nakao, T. Yamauchi, *Synthesis* 1983, 444.
- [37] H. E. Baumgarten, C. H. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1961) 399.
- [38] G. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Kitajima, K. Kobayashi, *Eur. Pat.-Anm.* 91 575 (1983).
- [39] T. Shioiri, N. Kawai, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2036.
- [40] A. Goosen, C. W. McClelland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1311.
- [41] T. Wollmann, B. Franck, *Angew. Chem.* 96 (1984) 227; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 226.
- [42] S. Uemura, S. Fukuzawa, T. Yamauchi, K. Haltori, S. Mizutaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 426.
- [43] Y. Tamura, Y. Shirouchi, J. Haruta, *Synthesis* 1984, 231.