



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 145 107

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11)	145 107	(44)	19.11.80	3(51)	C 07 F 3/02
(21)	AP C 07 F / 214 577	(22)	15.02.78		
(31)	769.070 863.290	(32)	16.02.77 19.12.77	(33)	US

(71) siehe (73)

(72) Matthews, Gary J.; Arnold, Robert A., US

(73) Syntex Corporation, Panama, PA

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$ oder eines Etherates

(57) Dieser gemischte Magnesiumkomplex der α -Brompropionsäure ist eine Zwischenverbindung für die Herstellung von 2-Arylpropionsäuren, die pharmakologisch wertvolle, insbesondere entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen und als Arzneimittel angewandt werden. Erfindungsgemäß wird $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$ oder ein Etherat, worin X für Chlor oder Brom steht, in der Weise hergestellt, daß man α -Brompropionsäure mit einem Grignard-Reagens in einem aprotischen, organischen, einen Ether umfassenden Lösungsmittel umsetzt. Als Grignard-Reagens wird erfindungsgemäß Methyl-Magnesiumchlorid oder -bromid verwendet.

Berlin, den 30. 1. 1980
-4- AP C 07 F/ 214 577
55 959 11

Verfahren zur Herstellung von $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$. Dieser Komplex ist ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung von 2-Arylpropionsäuren.

2-Arylpropionsäuren haben entzündungshemmende Eigenschaften. Sie werden als Arzneimittel angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind Verfahren zur Herstellung von 2-Arylpropionsäuren bekannt. In der US-PS 3 904 682 ist beispielsweise ein Verfahren zur Herstellung von 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure beschrieben.

Eines der am häufigsten verwendeten Syntheseverfahren zur Herstellung von Arylalkansäuren besteht in der Kupplung eines organometallischen Aryltreagens mit einem Halogenalkansäurederivat, wie einem Halogenalkansäureester. Dieses Verfahren hat sich als besonders wichtig für die Herstellung des wertvollen entzündungshemmenden Mittels 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure erwiesen. Zur Herstellung dieser Verbindungen werden insbesondere Kupplungen mit einem α -Halogenpropionsäureester und 2-(6-Methoxy-naphthyl)-kupfer (US-PS 3 658 863), Zink (US-PS 3 663 584) und Cadmium (US-PS 3 658 858 und 3 694 476) verwendet. Ein Nachteil dieser Verfahren besteht darin, daß das zum

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 2 -

Kuppeln verwendete, organometallische Reagens aus dem entsprechenden Grignard-Reagens hergestellt werden muß, was somit eine zusätzliche chemische Reaktion, zusätzliche Reaktionsteilnehmer usw. erfordert.

In der DE-OS 2 145 650 wird das direkte Kuppeln von Arylmagnesiumhalogeniden mit Kalium-2-jodpropionat beschrieben. Neuerlich hat die US-PS 3 959 364 gezeigt, daß man eine verbesserte, direkte Kupplung durch Reaktion eines Aryl-Grignard-Reagens mit den Lithium-, Natrium-, Magnesium- oder Calciumsalzen von 2-Brompropionsäure der Formel $\text{CH}_3\text{CH}(\text{X})\text{COM}$ erreichen kann, wobei X für Brom steht und M OLi, ONa, $\text{O}(\text{Mg})_{1/2}$ oder $\text{O}(\text{Ca})_{1/2}$ bedeutet (vergl. Tabelle II der US-PS 3 959 364). Es wurde jedoch gefunden, daß die Herstellung von 2-Arylpropionsäuren, insbesondere der wertvollen 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, nach diesem Verfahren zahlreiche Nachteile aufweist, wie z. B. die Herstellung eines Halogenpropionatsalzes im aprotischen Lösungsmittelmedium, das für die Kupplungsreaktion verwendet werden muß, was zu schlechten Ergebnissen bei der großtechnischen Herstellung führt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung eines Zwischenproduktes, aus dem die gewünschten 2-Arylpropionsäuren in einfacher Weise und mit reproduzierbarer hoher Ausbeute und Reinheit hergestellt werden können und das für eine großtechnische Produktion anwendbar ist.

- 3 -

- 3 -

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren zur Verfügung zu stellen, durch welches ein gemischter Magnesiumhalogenid-Komplex der α -Brompropionsäure $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$, in welchem X für Chlor oder Brom steht, erhalten wird.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$ oder eines Etherates desselben hergestellt, indem man ein Grignard-Reagens mit α -Brompropionsäure umsetzt.

Dergemischte Magnesiumhalogenidkomplex der α -Brompropionsäure wird durch Behandlung der freien Säure mit einem geeigneten Grignard-Reagens hergestellt.

Obgleich die Natur des Kohlenwasserstoffteils des Grignard-reagens nicht entscheidend ist, wird es bevorzugt, daß der freie, in der Reaktion der α -Brompropionsäure mit dem Grignard-Reagens gebildete Kohlenwasserstoff die Kupplungsstufe oder Verarbeitung nicht stört. Daher sind Grignard-Reagenzien besonders zweckmäßig, die von bei Reaktions-temperatur gasförmigen oder flüssigen Kohlenwasserstoffen hergeleitet werden, wie z. B. Alkylmagnesium-Grignard-Verbindungen mit 1 bis 12 C-Atomen oder Arylmagnesium-Grignard-Verbindungen mit 6 bis 9 C-Atomen. Besondere, zu diesem Zweck verwendbare Grignard-Reagenzien sind Methylmagnesiumchlorid, Methylmagnesiumbromid, Ethylmagnesiumchlorid, Ethylmagnesiumbromid, Isopropylmagnesiumchlorid, Phenylmagnesiumchlorid und o-, m- oder p-Toluol-magnesiumchlorid usw. Methylmagnesiumchlorid und Methylmagnesium-

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 4 -

bromid werden besonders bevorzugt, da sie im Handel leicht verfügbar und billig sind, zur Bildung von gasförmigem Methan führen, das aus der Reaktionsmischung entweicht und die Reaktion oder Aufarbeitung nicht stört.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Addition eines der oben genannten Grignard-Reagenzien an α -Brompropionsäure hauptsächlich zur Bildung des oben genannten Komplexes führt. Die Addition des Grignard-Reagens über den Carbonylteil der Carbonsäure - eine Reaktion, die normalerweise in großem Umfang zu erwarten ist - scheint minimal zu sein, selbst wenn ein molarer Überschuß des Grignard-Reagens verwendet wird.

Die Herstellung des gemischten Magnesiumhalogenidkomplexes erfolgt normalerweise in einem aprotischen Lösungsmittelmedium aus einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Di-(n-butyl)-ether usw. Das Lösungsmittelmedium kann andere aprotische Lösungsmittel umfassen, wie aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzol oder Toluol. Ein bevorzugtes Lösungsmittelmedium zur Komplexherstellung ist Tetrahydrofuran. Obgleich die Reihenfolge der Addition der Reagenzien nicht besonders entscheidend ist, wird es normalerweise bevorzugt, das Grignard-Reagens an die α -Brompropionsäure zu addieren. Das Grignard-Reagens in der Lösung ist vorzugsweise etwa 1- bis 4molar, vorzugsweise etwa 2- bis etwa 3molar. Eine endgültige Komplexlösung zur Verwendung in der direkten Kupplungsstufe ist etwa 1- bis 2molar, vorzugsweise etwa 1- bis 1,5molar. Die Temperatur der Komplexbildungsstufe wird normalerweise zwischen etwa -20 und +30 °C, vorzugs-

- 5 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 5 -

weise zwischen etwa -10 und $+20$ °C, gehalten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von als Arzneimittel brauchbaren 2-Arylpropionsäuren. Zur Herstellung dieser 2-Arylpropionsäuren wird eine Lösung des erfindungsgemäß hergestellten Komplexes mit einer Lösung aus einem Arylmagnesiumbromid in einem aprotischen organischen Lösungsmittelmedium, das einen Ether umfaßt, in Berührung gebracht und die erhaltene Reaktionsmischung mit einer Säure behandelt.

Die erste Reaktion erfolgt zweckmäßig durch Berührung einer Lösung des neuen gemischten Magnesiumhalogenidkomplexes der α -Brompropionsäure mit dem Arylmagnesiumbromid in einem wasserfreien, aprotischen, organischen Lösungsmittelmedium. Geeignete Lösungsmittelmedien für die Reaktion umfassen organische Ether und Mischungen derselben mit aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie sie oben für die Komplexbildungsstufe erwähnt wurden. Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittelmedium für diese Reaktion ist Tetrahydrofuran. Die Arylmagnesiumbromidlösung ist vorzugsweise 0,5- bis 2molar, insbesondere etwa 1molar.

Das Kupplungsverfahren selbst kann über einen Temperaturbereich von etwa $0 - 100$ °C, vorzugsweise zwischen etwa $10 - 60$ °C, durchgeführt werden. Es ist besonders zweckmäßig, die Temperatur allmählich während der Additionsstufe bis etwa $40 - 60$ °C ansteigen zu lassen, worauf man auf Zimmertemperatur zurückgeht, bis das gewünschte Maß an Reaktion erreicht ist.

- 6 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 6 -

Obgleich die Kupplung unter Verwendung der Reagenzien in unterschiedlichen Verhältnissen zueinander durchgeführt werden kann, werden vorzugsweise etwa äquimolare Mengen des neuen gemischten Magnesiumhalogenidkomplexes und Aryl-Grignard-Reagens verwendet. Bevorzugte molare Verhältnisse Komplex : Grignard-Reagens liegen zwischen etwa 0,9 : 1,1 bis 1,1 : 0,9.

Die Reaktion kann durch geeignete Berührung der beiden Reaktionsteilnehmer im Lösungsmittelmedium in jeder üblichen Weise erfolgen. Besonders bevorzugt wird es jedoch, den erfindungsgemäß hergestellten Magnesiumhalogenidkomplex zum Grignard-Reagens zuzufügen und die beiden Reaktionsteilnehmer in inniger Mischung zu halten, bis die gewünschte Reaktion praktisch beendet ist.

Die für diese Reaktion notwendige Zeit wird selbstverständlich durch die besondere Wahl der Reaktionsteilnehmer, Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur beeinflusst und vom Fachmann für die optimale Bildung des gewünschten Produktes eingestellt. Gewöhnlich liegt diese Reaktionszeit jedoch zwischen etwa 10 Minuten bis etwa 20 Stunden, insbesondere zwischen 1 bis 5 Stunden.

Wenn die Kupplung bis zur gewünschten Beendigung fortgeschritten ist, wird die den gekuppelten Komplex $\text{ArylCH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$ enthaltende Reaktionsmischung mit einer verdünnten Säure, vorzugsweise einer verdünnten wässrigen Mineralsäure, wie Salz- oder Schwefelsäure, in der für Grignard-Reaktionen üblichen Weise behandelt. Das freie 2-Arylpropionsäureprodukt kann dann aus der so behandelten Reaktionsmischung in üblicher Weise isoliert und gereinigt

- 7 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 7 -

werden, wie z. B. durch Extraktion mit wäßrigem Alkali (z. B. wäßrigem Natrium- oder Kaliumhydroxid), Abtrennung der wäßrigen alkalischen Phase von der organischen Phase und Ansäuern der wäßrigen alkalischen Phase zur Freisetzung der gewünschten Säure, die wahlweise in ein organisches Lösungsmittel extrahiert oder direkt in üblicher Weise gereinigt werden kann, z. B. durch Waschen und/oder Umkristallisation.

Gegebenenfalls kann das rohe Reaktionsprodukt direkt in ein pharmazeutisch annehmbares Derivat der Carbonsäure, z. B. ein Salz, Ester oder Amid, umgewandelt oder in die optischen Isomeren aufgetrennt werden.

Wie erwähnt, beschreibt die bekannte US-PS 3 959 364 die Herstellung von Arylalkansäuren durch direkte Kupplung eines Aryl-Grignard-Reagens mit dem Na-, Li-, $\text{Ca}_{1/2}$ - und $\text{Mg}_{1/2}$ -Salz der α -Brompropionsäure.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß man eine verbesserte Kupplungsreaktion erzielt, wenn man an Stelle der oben genannten Salze den erfindungsgemäß hergestellten gemischten Magnesiumhalogenidkomplex der α -Brompropionsäure verwendet, d. h. eine wie oben definierte Verbindung der Formel $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COOMgX}$. Tatsächlich zeigt ein direkter Vergleich des Magnesiumsalzes der α -Brompropionsäure (hergestellt nach beiden in der US-PS 3 959 364 beschriebenen Verfahren) mit dem neuen Komplex derselben eine deutlich erhöhte Ausbeute der erhaltenen Endprodukte (etwa 2facher Unterschied), was in den folgenden Vergleichsbeispielen noch näher veranschaulicht wird. Es ist ein weiterer Vorteil des mit den neuen Komplexen durchgeführten Kupplungsver-

- 8 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 8 -

fahrens, daß seine Ausbeuten durch die Herstellung des gemischten Magnesiumhalogenidkomplexes nicht in dem Ausmaß beeinflußt werden, wie die Ausbeuten des Kupplungsverfahrens gemäß der US-PS 3 959 364 durch das Herstellungsverfahren des 2-Brompropionatsalzes beeinflußt werden (vgl. US-PS 3 959 364, Spalte 3, Zeile 10-11).

Als 2-Arylpropionsäuren können in der angegebenen Weise z. B. Verbindungen hergestellt werden, in welchen der Arylteil wie folgt ist:

6-Methoxy-2-naphthyl, d. h. 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure; 4-Alkylphenyl, wobei sich "Alkyl" auf gerade und verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 - 4 C-Atomen bezieht, z. B.

2-(4-Methylphenyl)-propionsäure, 2-(4-Isopropylphenyl)-propionsäure und 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure; und 4'-Fluor-4-biphenyl, d. h. 2-(4'-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken. Die Versuche beschreiben die weitere Umwandlung des neuen gemischten Magnesiumhalogenidkomplexes in bestimmte 2-Arylpropionsäuren.

Beispiel 1

15,3 g (0,1 Mol) α -Brompropionsäure und 40 ccm Toluol wurden auf 10 °C abgekühlt. Dann wurden langsam 50 ccm einer 2molaren Methylmagnesiumbromidlösung in 1 : 1 Tetrahydro-

- 9 -

30. 1. 1980
AP C 07 F/ 214 577

- 9 -

furan/Toluol zugefügt, wobei die Temperatur während der Zugabedauer von 15 bis 20 Minuten auf 10 bis 20 °C gehalten wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung weitere 20 Minuten zur Bildung einer 1,1molaren Lösung des Komplexes bei 5 °C gerührt.

In ähnlicher Weise kann man den gemischten Magnesiumhalogenidkomplex mit Tetrahydrofuran als einzigem Lösungsmittel herstellen.

Weiterhin kann Methylmagnesiumbromid durch andere Grignard-Reagenzien, wie Methylmagnesiumchlorid, Isopropylmagnesiumchlorid, Phenylmagnesiumchlorid usw., in Konzentrationen zwischen etwa 1 bis 4 Mol ersetzt werden.

Der gemischte Magnesiumchloridkomplex der α -Brompropionsäure (wie oben hergestellt unter Verwendung von 3 Mol CH_3MgCl in Tetrahydrofuran) wurde in kristalliner Form als Tetrahydrofuranmonoetherat nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans aus einer Tetrahydrofuranlösung isoliert und zeigt die folgende Analyse: F. 147 bis 155 °C; Ir (KBr) 1625, 1450, 1420, 1372, 1291, 1200, 1070, 1030, 988 und 890 cm^{-1} ; NMR (D_2O) δ 1,8 (Multiplett, 7) 3,7 (Multiplett, 4) und 4,35 ppm (Quartett; J = 7). Elementaranalyse für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrClMgO}_3$

ber.:	Mg	8,57	Cl	12,49 %
gef.:	Mg	8,63	Cl	12,97 %

Beispiel 2

3,8 g (0,025 Mol) α -Brompropionsäure wurden in 8 ccm Tetrahydrofuran gelöst, und die Lösung wurde auf -10 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden innerhalb von 15 Minuten 3 Mol Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (8 ccm)

- 10 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 10 -

zugefügt, wobei die Temperatur auf -10 bis 0°C gehalten wurde. So erhielt man eine 1,1molare Lösung des Komplexes, die bis zur Verwendung bei 0°C oder darunter gelagert wurde. Durch Verwendung von 1Mol Methylmagnesiumbromid anstelle von 3 Mol Methylmagnesiumchlorid erhielt man den entsprechenden Magnesiumbromidkomplex.

Versuch 1

A) Herstellung von 2-(6-Methoxynaphthyl)-magnesiumbromid.
23,7 g (0,1 Mol) 2-Brom-6-methoxynaphthalin wurden in 30 ccm Toluol und 40 ccm Tetrahydrofuran unter Erhitzen gelöst. Diese Lösung wurde dann innerhalb von 10 bis 15 Minuten zu 3 g (0,12 Mol) überschüssigem metallischem Magnesium, 15 ccm Toluol und 15 ccm Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und eine weitere Stunde bei 25 bis 30°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vom überschüssigem Magnesium in ein sauberes, trockenes Gefäß unter Stickstoff übergeführt und zur Bildung eines 1molaren Grignard-Reagens bei 10°C gelagert.

In ähnlicher Weise kann das Grignard-Reagens unter Verwendung von Tetrahydrofuran als einzigem Lösungsmittel hergestellt werden.

Weiter kann durch Verwendung von weniger Lösungsmittel ein konzentriertes Grignard-Reagens, z. B. von 1,5 Mol, hergestellt werden.

- 11 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 11 -

- B) Zur Herstellung der Grignard-Reagenzien kann man auch wie folgt vorgehen:

0,025 Mol Arylbromid wurden in 18 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wurde dann zu 3 g (0,02 Mol) überschüssigem metallischem Magnesium und 7 ccm Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Temperatur wurde während der Zugabedauer von 10 bis 15 Minuten durch Kühlen auf 50 bis 60 °C gehalten. Dann wurde die Reaktionsmischung vom überschüssigen Magnesium in ein sauberes, trockenes Gefäß unter Stickstoff übergeführt und zur Bildung eines 1molaren Grignard-Reagens bei 10 °C gelagert. In dieser Weise wurden die folgenden Grignard-Reagenzien hergestellt:

2-(6-Methoxynaphthyl)-magnesiumbromid
4-(4'-Fluorbiphenyl)-magnesiumbromid
1-(4-Isopropylphenyl)-magnesiumbromid
1-(4-Isobutylphenyl)-magnesiumbromid
1-(4-Methylphenyl)-magnesiumbromid

Versuch 2

- A) Die Lösung des Komplexes aus Beispiel 1 wurde langsam zur Grignard-Lösung aus Versuch 1 zugefügt, wobei die Temperatur während der Zugabedauer von 10 bis 15 Minuten auf 15 bis 20 °C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde nach Erwärmen auf Zimmertemperatur 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie in einem Eisbad abgekühlt, und es wurde eine Lösung aus 20 ccm 12n- Salzsäure und 150 ccm Wasser zugefügt. Nach 5 Minuten langem Rühren wurde das Zwei-Phasen-System filtriert und der

- 12 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 12 -

Filterkuchen mit 55 ccm Toluol und 50 ccm Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde 2mal mit je 150 ccm 10%iger Kaliumhydroxidlösung extrahiert, und die kombinierten basischen Extrakte wurden mit 30 ccm Toluol gewaschen und mit 12n-Salzsäure auf pH 1 neutralisiert. Die weiße feste 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure wurde unter Vakuum filtriert und unter Vakuum bei 55 °C getrocknet, wodurch man 15,2 g (66 %) Ausbeute mit einem F. von 149,5 bis 153,5 °C erhielt.

B) Nach dem Filtrieren kann die organische Phase auch zweimal mit je 150 ccm 10%iger Kaliumhydridlösung extrahiert, mit 30 ccm Toluol gewaschen und filtriert werden. Es wurden 15 ccm Methanol und 12 ccm Toluol und dann ausreichend 12 n-Salzsäure zugefügt, um den pH-Wert auf 4 bis 5 zu bringen. Die erhaltene Aufschlammung wurde 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Der Niederschlag wurde mit 20 ccm Wasser gewaschen, zweimal mit je 3 ccm Toluol und zweimal mit je 3 ccm Hexan gewaschen und unter Vakuum bei 55 °C getrocknet, wodurch man 15,0 g (65,1 %) Produkt mit einem F. von 154,5 bis 155 °C erhielt.

Versuch 3

67 ccm einer 1,5molaren Lösung des gemischten Magnesiumchloridkomplexes der α -Brompropionsäure in Tetrahydrofuran (hergestellt gemäß Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 3 Mol Methylmagnesiumchlorid) wurden langsam zu einer auf 10 °C abgekühlten Lösung aus 1,5 Mol 2-(6-Methoxynaphthyl)-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran (67 ccm) mit solcher Geschwindigkeit zugefügt, daß die

- 13 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 13 -

Temperatur auf 55 °C oder darunter gehalten wurde. Die erhaltene Aufschlammung wurde 1 Stunde bei 50 °C gerührt und dann zum Rückfluß erhitzt, wobei man 30 bis 40 % des Tetrahydrofurans abdestillieren ließ. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 °C abgekühlt, es wurden 30 ccm Toluol zugefügt, und die Reaktionsmischung wurde wie in Versuch 2B mit wäßriger Salzsäure abgeschreckt und aufgearbeitet, wodurch man 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure mit einem F. von 156 - 157 °C in 73%iger Ausbeute erhielt.

Versuch 4

- A) Das Magnesiumsalz der α -Brompropionsäure, d. h. $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{-COO}]_2\text{Mg}$, wurde durch Umsetzung der Säure mit der äquivalenten Menge Magnesiumcarbonat hergestellt, worauf das Salz bei 60 °C unter Vakuum getrocknet wurde.
- B) Wurde der in Versuch 3 verwendete, gemischte Magnesiumchloridkomplex durch das gemäß Teil A) erhaltene Salz ersetzt, dann erhielt man das Produkt in 34,7%iger Ausbeute.

Versuch 5

Die Versuche A) und B) wurden wiederholt, wobei jedoch $\frac{1}{2}$ Äquivalent wasserfreies Magnesiumchlorid dem Magnesiumsalz vor der Kupplungsreaktion zugefügt wurde. Man erzielt eine 5,1%ige Ausbeute an Produkt.

Versuch 6

Vergleich-Kupplungsreaktionen unter Verwendung gemischter Magnesiumhalogenidkomplexe und $\text{Mg}_{\frac{1}{2}}$ -Salze.

- 14 -

30. 1. 1980
AP C 07 F/ 214 577

- 14 -

Die folgenden Kupplungsreaktionen im unten angegebenen Umfang wurden sowohl mit dem gemischten Magnesiumchloridkomplex der α -Brompropionsäure (hergestellt gemäß Beispiel 2) als auch dem Magnesiumsalz der α -Brompropionsäure (hergestellt gemäß Versuch 4 A) mit dem entsprechenden Grignard-Reagens (hergestellt gemäß Versuch 1 B) durchgeführt. Das Verfahren (dargestellt für eine 0,025-Mol-Reaktion) war wie folgt:

Die 1molare Lösung aus Arylmagnesiumbromid wurde auf 10 °C abgekühlt, und der Lösung wurde innerhalb von 5 Minuten entweder das Magnesiumsalz oder der Magnesiumchloridkomplex in Tetrahydrofuran zugefügt, wobei die Temperatur auf 10 - 55 °C gehalten wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung 2 Stunden bei 25 - 30 °C gerührt, auf 10 °C abgekühlt und eine Lösung aus 10 ccm 12 n-Salzsäure und 50 ccm Wasser zugefügt. Nach Zugabe von 50 ccm Toluol wurde die wäßrige Phase abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wurde zweimal mit 50 ccm 10%igem Kaliumhydroxid extrahiert. Die basischen Extrakte wurden vereinigt und mit Salzsäure zur Bildung eines Niederschlages neutralisiert, der abfiltriert und bei 50 °C getrocknet wurde.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle aufgeführt:

- 15 -

Ansatz + Aryl-Grignard-Reagens Mol	Mg _{1/2} Salz oder MgCl Komplex	% ausb. an Rohprodukt (g)	Bemerkungen	tatsächl. Ausbeute %
0,12	2-(6-Methoxynaphthyl)- magnesiumbromid	72,9 (20,1)	Produktreinh. 96,0 %	70
0,12	" Mg _{1/2}	43,0 (11,9)	"	37,4
0,025	4-(4'-Fluorbiphenyl)- magnesiumbromid	60,6 (3,7)	F. 136-142 °C NMR++	≈ 60
0,025	" Mg _{1/2}	28,6 (1,75)	F. 130-138 °C	< 28
0,05	1-(4-Isopropylphenyl)- magnesiumbromid	55,2 (5,3)	NMR++ F. 58 - 64 °C	≈ 55
0,05	" Mg _{1/2}	52,0 (5,0)	Produkt zu etwa 50 % rein, laut NRM - 01	≈ 26

+ unter Verwendung stöchiometrischer Mengen der Reaktionsteilnehmer
++ stimmt mit authentischer Probe überein

20. 1. 1980
AP C 07 F/ 214 577

- 16 -

Wie ersichtlich, wurde in jedem Fall aus dem neuen gemischten Magnesiumchloridkomplex eine höhere Ausbeute (etwa 2fach mehr) eines reinen Produktes erhalten.

In ähnlicher Weise kann man vergleichbare Ergebnisse bei der Herstellung der folgenden 2-Arylpropionsäuren erreichen:

2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure,
2-(4-Methylphenyl)-propionsäure.

Wird das obige Verfahren vor dem Abschrecken mit der wäßrigen Säure unterbrochen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, dann können die gekuppelten Magnesiumhalogenidkomplexe, d. h. $\text{ArylCH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$ oder deren Etherate, isoliert werden.

Der gemischte Magnesiumchloridkomplex der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure zeigt als sein Tetrahydrofuranmonoetherat (Reinheit 98,1 %) die folgenden Eigenschaften:

F. 113 °C (u. Zers.); IR (KBr Scheibe) 1600, 1450, 1410, 1260, 1210, 1155, 1025, 923, 885, 850, 805 und 750 cm^{-1} ; NMR (DMSO-d_6) δ (TMS) 1,4 (Dublett, 2H), 1,8 (Multiplett, 4H), 3,6 (Multiplett, 5H), 3,9 (Singlett, 3H), 7,5 (Multiplett, 6H) ppm.

- 17 -

30. 1. 1980

AP C 07 F/ 214 577

- 17 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COONgX}$ oder eines Etherates, worin X für Chlor oder Brom steht, gekennzeichnet dadurch, daß man α -Brompropionsäure mit einem Grignard-Reagens in einem aprotischen, organischen, einen Ether umfassenden Lösungsmittel umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Grignard-Reagens Methylmagnesiumchlorid oder -bromid verwendet.