
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8006496**

Nederland

⑲ **NL**

⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van arylpropionzuren.**

⑤1 Int.Cl³: C07C 17/12, C07C 87/60.

⑦1 Aanvrager: The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.

⑦2 Uitvinder(s): - -

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8006496.

②2 Ingediend 28 november 1980.

③2 Voorrang vanaf 19 december 1979.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 105064 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 16 juli 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van arylpropionzuren.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van 2-arylpropionzuren, die, zoals bekend, waardevolle therapeutische eigenschappen bezitten, bijvoorbeeld anti-inflammatoire werking.

5 Volgens de uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor het bereiden van een verbinding met de formule 1 waarin n een geheel getal is van 1 t/m 4 en elke Q, al dan niet gelijk aralkyl, cycloalkyl, door alkyl gesubstitueerde cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, alkoxy, aralkoxy, cycloalkoxy, aryloxy, alkylthio, 10 aralkylthio, cycloalkylthio, arylthio, aryl(dialkoxy)methyl-, aryl-(alkyleendioxy)methyl, N-alkyl-N-arylamino, trifluormethyl, fluor, chloor, dialkylamino, al of niet gesubstitueerde pyridyl, piperidyl, furyl, N-alkylmorfolino, N-alkylthiomorfolino, pyrrolinyl, pyrrolidynyl, pyrrolyl of thienyl voorstelt, twee Q's samen een heterocyclische ring vormen, of Q samen met  9H-carbazool-3-yl of gesubstitueerde naftyl voorstelt door

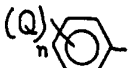
1) reactie van een verbinding met de formule 3 en etheen bij aanwezigheid van een katalysator en

2) carboxylering van de daarbij gevormde verbinding met de formule 2 tot een verbinding met de formule 1.

Voorbeelden van de voor Q aangegeven groepen omvatten aralkyl bijvoorbeeld benzyl; cycloalkyl met bijvoorbeeld 3-7 koolstofatomen en in het bijzonder cyclohexyl; alkyl gesubstitueerde cycloalkyl met als alkylsubstituent bijvoorbeeld methyl, 25 ethyl, propyl, butyl (in het bijzonder isobutyl), pentyl, vertakt hexyl en heptyl; cycloalkenyl, bijvoorbeeld cyclohexenyl; aryl bijvoorbeeld fenyl en fenyl gesubstitueerd door bijvoorbeeld 1-2 alkyl-, alkoxy- of alkylthiogroepen bijvoorbeeld methylthio; fluor, chloor; alkoxy bijvoorbeeld methoxy, isopropoxy; aralkoxy bijvoorbeeld benzyl- 30 oxy; cycloalkoxy bijvoorbeeld cyclohexyloxy; aryloxy bijvoorbeeld fenoxyl en fenoxyl gesubstitueerd door 1 of 2 fluor- of chlooratomen; alkylthio bijvoorbeeld methylthio, ethylthio, propylthio en n-butyl-

thio; arylthio bijvoorbeeld fenylthio; aryl(dialkoxy)methyl of aryl-
 (alkyleendiooxymethyl); N-alkyl-N-arylamino waarin de arylgroep bij-
 voorbeeld fenyl is of fenyl gesubstitueerd door bijvoorbeeld 1 of
 meer fluor- of chlooratomen; twee Q groepen samen een heterocycli-
 sche ring vormen, bijvoorbeeld benzofuryl of indolyl of Q samen
 5 genomen met  9H-carbazool-3-yl of naftyl bijvoorbeeld
 6-methoxynaft-2-yl voorstelt.

Stap 1) voor het bereiden van de verbinding met
 de formule 2 waarin n en Q de hoger aangegeven betekenis hebben, is
 10 nieuw.

Verbindingen met de formule 1, die de voorkeur
 verdienen, zijn die waarin de  de formule 7 of 8 be-
 zit, waarin
 m 0 of 1 is en

15 R₁ t/m R₅ al of niet gelijk zijn en waterstof, alkyl, cycloalkyl,
 fenyl, alkoxy, fluor of chloor voorstellen. Wanneer m 0 is, stelt
 Q in het bijzonder 2-fluor-4-bifenylyl voor met de formule 9 en
 wanneer m 1 is, in het bijzonder 3-fenoxyfenyl met de formule 10.

Verbindingen met de formule 1, die ook voorkeur
 20 verdienen, omvatten die waarin R₅ methoxy en fluor is.

Zoals eerder gesteld is stap 1) een reactie,
 die voorzover tot nu toe bekend, niet eerder is toegepast. L. Farady,
 et al. beschrijven in J. Organomet. Chem., 17, 107-116 (1969) reac-
 ties van fenyl-, methyl- of ethylfenyl-, mesityl- of naftylmagnesium-
 25 bromide met etheen bij aanwezigheid van watervrij nikkelchloride,
 waarbij een overeenkomstige α-fenyl-, methyl- of ethylfenyl-, mesi-
 tyl- of naftylethylmagnesiumbromide wordt verkregen. De bereiding
 van de verbindingen met de formule 1 of 2 door invoegen van een
 ethyleenrest in het gesubstitueerde arylmagnesiumbromide met de
 30 formule 3 wordt daarin echter niet beschreven.

De uitvinding heeft verder betrekking op een
 werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule 1",
 waarin
 n een geheel getal is van 1 t/m 4 en
 35 Q₁ al of niet gelijk is en waterstof, alkyl met 1 t/m 4 koolstof-

atomen, cycloalkyl, alkyl, gesubstitueerde cycloalkyl en cycloalkenyl voorstelt door

a) reactie van een verbinding met de formule 3" en etheen bij aanwezigheid van een katalysator in tetrahydrofuran, tetrahydropyran of 2-methyltetrahydrofuran en bij voorkeur een
5 koolwaterstofco-oplosmiddel en

b) carboxylering van de in stap a gevormde verbinding met de formule 2" onder vorming van de verbinding met de formule 1".

10 Voorbeelden van voor Q_1 aangegeven groepen omvatten die welke voor Q zijn vermeld.

Stap A) voor het bereiden van de verbinding met de formule 2" is een nieuwe verbetering. De toepassing van de vermelde etherische oplosmiddelen of mengsels daarvan en bij voorkeur een
15 koolwaterstofco-oplosmiddel leidt tot onverwacht hogere opbrengsten.

Voorbeelden van verbindingen met de formules 1" en 2" zijn die waarin Q_1 de 4-plaats bezet en alkyl, bijvoorbeeld isobutyl, cycloalkyl bijvoorbeeld cyclohexyl, of cyclohexenyl is. In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan verbindingen waarin
20 Q_1 isobutyl op de 4-plaats is.

In bovengenoemd artikel van L. Farady et al. wordt melding gemaakt van de etheenadditie aan fenyl of een alkyl gesubstitueerd fenylmagnesiumbromide bij aanwezigheid van watervrij nikkelchloride. Van een onverwacht betere opbrengst door toepassing
25 van genoemde etherische oplosmiddelen alleen of, bij voorkeur, in combinatie met een koolwaterstofco-oplosmiddel, is echter geen sprake.

De carboxylering van Grignard-reagentia in zowel stap 2) als stap B) onder vorming van carbonzuren is bekend. Zie het
30 artikel van Finkbeiner et al. in J. Org. Chem., 27, 3395 (1962) waarin de reactie wordt beschreven van styreen en propylmagnesiumbromide bij aanwezigheid van titaantetrachloride onder vorming van α -fenethylmagnesiumbromide, dat dan tot reactie wordt gebracht met CO_2 onder vorming van hydratoopzuur; en het artikel van L. Farady
35 et al. in J. Organometallic Chemistry 28, 159 (1971), waarin een

soortgelijke reactie met nikkelchloride (NiCl_2) wordt beschreven. Van een reactie van etheen en een arylGrignard-reagens met de formule 3" in de genoemde etherische oplosmiddelen en bij voorkeur met een koolwaterstofco-oplosmiddel volgens de uitvinding is echter
 5 geen sprake.

De arylmagnesiumbromiden met de formules 3 en 3" zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen op verschillende in de literatuur beschreven wijzen worden bereid. Zo wordt bijvoorbeeld in het Amerikaans octrooischrift 2.452.154 een bromering van organische verbindingen aangegeven, die bijzonder geschikt is voor het
 10 bereiden van uitgangsverbindingen met de formule 3". Het gebruik van een mengsel van broom en chloor is van bijzonder voordeel bij deze bromering.

Wanneer het zuur met de formule 1 of 1" in de arylgroep een functionele groep bevat, die zelf reactief is voor de Grignard-verbinding, is het doorgaans noodzakelijk deze functionele groep te beschermen alvorens de Grignard-verbinding te vormen, bijvoorbeeld met groepen, die door behandeling met een zuur verwijderd kunnen worden.
 15

Bij de reactie van een arylmagnesiumbromide met de formule 3 of 3" en etheen bij aanwezigheid van een katalysator volgens de uitvinding worden de 2-arylpropionzuren doelmatig verkregen.
 20

De uitvinding heeft voorts betrekking op twee verbeterde koppelingsmethoden voor het bereiden van biarylverbindingen met de formule 4₁ waarin
 25 R'_1 en R'_2 al of niet hetzelfde zijn en waterstof, halogeen, alkoxy met 1 t/m 6 koolstofatomen, alkoxycarbonyl met 1 t/m 4 koolstofatomen, nitro, alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen, cycloalkyl met 4 t/m
 30 7 koolstofatomen, fenyl, cyaan of een verbinding met de formule 11 voorstellen waarin
 x een geheel getal is van 1 of 2,
 T waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is, en
 T' afzonderlijk alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstelt of twee
 35 groepen T' samen een cyclische diester vormen, en

R'_3 en R'_4 al of niet hetzelfde zijn en waterstof, hydroxyl, haloge-
 geen, nitro, alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen, alkoxy met 1 t/m 4
 koolstofatomen, alkoxycarbonyl met 1 t/m 6 koolstofatomen, aryloxy-
 carbonyl, fenyl, cyaan of cycloalkyl met 4 t/m 7 koolstofatomen

5 voorstellen,

waarbij een verbinding met de groep volgens de formule 5_1 wordt
 gekoppeld met een verbinding met de formule 6_1 waarin R'_1 t/m R'_4
 de hoger aangegeven betekenis hebben. Bij de verbeterde koppelings-
 reactie waaraan de voorkeur wordt gegeven, wordt de verbinding met
 10 de formule 5_1 tot reactie gebracht met een metaalnitriet bij aanwe-
 zigheid van een verbinding met de formule 6_1 en een zuur in een al
 of niet waterig medium. In het bijzonder worden de verbinding met
 de formule 5_1 en het zuur gelijktijdig aan een mengsel van metaal-
 nitriet en de verbinding met de formule 6_1 toegevoegd.

15 De andere koppelingsmethode volgens de uitvinding
 voor de bereiding van het biaryl met de formule 6_1 omvat de reactie
 van de verbinding met de formule 5_1 en de verbinding met de formule
 6_1 door afzonderlijke en gelijktijdige toevoeging van de verbinding
 met de formule 5_1 en een alkylnitriet aan de verbinding met de
 20 formule 6_1 .

Voorbeelden van cyclische diesters omvatten 2,2-
 dialkyl-1,3-dioxan-4,5-dion met in de alkylrest 1 t/m 4 koolstof-
 atomen met voorkeur voor 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion.

De alkylrest in het alkylnitriet bevat 1 t/m 6
 25 koolstofatomen en omvat methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, en
 hexyl en isomeren ervan.

Voorkeursverbindingen bereid met de koppelings-
 methoden omvatten die voor de bereiding van verbindingen met de
 formules 1 en 2, zoals bromiden, waaruit de arylmagnesiumbromiden
 30 met de formule 3 kunnen worden bereid, bijvoorbeeld 2-fluor-4-bi-
 fenyllylbromide. Andere voorkeursverbindingen zijn biarylverbindingen
 met de formules 12 en 13 waarin T' de hoger aangegeven betekenis
 heeft.

De hoger beschreven koppelingsmethoden zijn een
 35 onverwachte verbetering van de bekende Gomberg of Gomberg-Bachmann

- reactie, die door March wordt besproken in Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, blz. 550-551, 1968 (McGraw-Hill, Inc.). March vermeldt echter, dat "yields are not high (usually under 40 %) because of the many side reactions undergone bij diazonium salts", die hier als tussenprodukten zijn beschreven. Cadogan beschrijft in J. Chem. Soc. blz. 4257 (1962) het gebruik van pentylnitriet als diazoteringsmiddel waardoor de opbrengst aan de genoemde biarylverbindingen wordt verhoogd. In andere publicaties zoals de Nederlandse octrooiaanvraag 65.00865 C.A. 64, 5005e (1966) en het Amerikaans octrooischrift 3.992.459 worden verschillende koppelingsreacties beschreven, die op de Gomberg of Gomberg-Bachmann reactie berusten. Van de verbetering daarop volgens de uitvinding waardoor de biraylopbrengst wordt verhoogd, is echter geen sprake.
- De opbrengstverbetering kan waarschijnlijk daar-
aan worden toegeschreven, dat de vorming van diazoniumzout-tussen-
produkten beperkt blijft zodat nevenreacties, die tot verlies leiden,
worden vermeden. Dit vermoeden vindt steun in het feit, dat geen
voorzorgen nodig zijn om explosieve ontleding van diazoniumzouten
te vermijden tijdens het bereiden en hanteren van grote hoeveelheden van de reactiemengsels. Dit maakt de koppelingsmethoden volgens de uitvinding voordelig ten opzichte van bekende methoden.
- Een van de arylpropionzuren met de formule 1 is een belangrijk niet-sterofidaal anti-inflammatoir middel, het ^{bekende}fluor-
biprofeen of 2-(2-fluor-4-bifenyl)propionzuur. Om deze
verbinding met de werkwijze volgens de uitvinding te bereiden is
4-broom-2-fluoraniline nodig als uitgangsverbinding. De uitvinding
verschafft ook een verbeterde bereidingswijze voor 4-broom-2-fluor-
aniline door reactie van 2-fluoraniline met een bromeringsmiddel,
bij voorkeur dibromantine (1,3-dibroom-5,5-dimethylhydantoïne) in
dimethylformamide of dimethylaceetamide als oplosmiddel. Met di-
bromantine in dimethylformamide worden onverwacht bijna kwantita-
tieve resultaten met ongewoon hoge selectiviteit op de 4-plaats
bereikt.
- De bromering van 2-fluoraniline is beschreven in

het Amerikaans octrooischrift 3.987.057 onder verwijzing naar J.B. Wommack et al.: J. Het. Chem., 6, 243 (1969). Dat 4-broom-2-fluoraniline een geschikte uitgangsverbinding is, is voor het eerst vermeld door K. Kuroda et al. in Nippon Kagaku Kaisha, 1876 (1973) (Chem. Abstr., 78, 43571q (1973)). Van de verbetering volgens de uitvinding wordt echter geen melding gemaakt. Gelet op de bovenvermelde nieuwe stappen vormt de werkwijze volgens de uitvinding in zijn geheel een nieuwe synthese voor de bereiding van de arylpropionzuren, in het bijzonder met de formule 1' door

- 1) koppelen van een verbinding met de formule $5_1'$ met een verbinding met de formule $6_1'$ onder vorming van een verbinding met de formule $4_1'$,
- 2) vorming van een verbinding met de formule 3' uit de verbinding bereid in stap 1);
- 3) bereiden van een verbinding met de formule 2' door reactie van de verbinding met de formule 3' uit stap 2) en etheen bij aanwezigheid van een katalysator en
- 4) carboxylering van de verbinding met de formule 2' onder vorming van een verbinding met de formule 1'.

Het is duidelijk de koppelingsstap 1) niet is beperkt tot de eerder beschreven uitvoering. Soortgelijke omstandigheden als beschreven in het Amerikaans octrooischrift 3.992.459 kunnen bijvoorbeeld worden toegepast voor het tot reactie brengen van de verbindingen met de formules $5_1'$ en $6_1'$. Deze omstandigheden omvatten de toepassing van koper of koperzout.

Belangrijk is voorbeeld 5, waarin 2,4-difluoraniline wordt vervangen door 4-broom-2-fluoraniline. Het terugwinnen en/of verwijderen van het koper heeft echter enkele bezwaren. Maar elk van de in voornoemd Amerikaans octrooischrift 3.992.459 beschreven koppelingsreacties kan worden gemodificeerd wanneer de reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van koper.

In schema A is een totaalsynthese weergegeven van de bereiding van de voorkeursverbinding (2-(2-fluor-4-bifenyl)-propionzuur (flurbiprofeen)).

Naast de voordelen van de reactie van arylmagne-

siumbromide, in het bijzonder 2-fluor-4-bifenylylmagnesiumbromide, en etheen bij aanwezigheid van een katalysator, en onverwachte opbrengstverhoging bij de nieuwe koppelingsreacties, heeft de totaal-synthese volgens de uitvinding voor de bereiding van flurbiprofeen
 5 met 2-fluoraniline als uitgangsverbinding ook economische voordelen.

Bij de bekende synthese worden 2-aminobifenyl-verbindingen gebruikt, die mutageen kunnen zijn. Het gebruik van dergelijke tussenprodukten wordt bij de synthese volgens de uitvinding vermeden.

10 In schema B is een bereidingwijze voor de verbindingen met de formules 1, 1", 2 en 2" weergegeven.

In het Amerikaans octrooischrift 3.959.364 wordt de toepassing vermeld van dezelfde soort arylmagnesiumbromides als die met de formules 3 en 3" voor de bereiding van arylpropionzuren
 15 door reactie met een zout van 2-broompropionzuur. De opbrengst van de daarin beschreven Grignard-reactie is echter laag terwijl van duurdere reagentia gebruik wordt gemaakt.

De stappen 1) en A) waarin etheen tot reactie wordt gebracht met Grignard-reagens, worden uitgevoerd op een voor
 20 Grignard-reacties gebruikelijke wijze, bijvoorbeeld in een water-vrij medium. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij een temperatuur van 0° C tot het kookpunt van het oplosmiddel. Maar in het algemeen wordt het mengsel van Grignard-reagentia tijdens het toevoegen van de reactiebestanddelen tot ongeveer circa -20° C
 25 gèkoeld, waarna men de temperatuur laat oplopen tot kamertemperatuur.

Voor het uitvoeren van de reactie van aryl-Grignard-reagens en etheen is een katalysator nodig. Ziegler-Natta katalysatoren (wanneer de reactie-omstandigheden zijn gewijzigd ter voorkoming van polymerisatie) zijn doeltreffend, in het bij-
 30 zonder watervrije nikkelzouten. Hoewel de meeste nikkelverbindingen tot op zekere hoogte katalytisch werkzaam zijn, wordt aan nikkel-chloride of nikkelbis(acetylacetonaat) de voorkeur gegeven.

Verder is gebleken, dat door gedeeltelijke reductie van de nikkelkatalysator door een voorbehandeling, de
 35 activiteit onverwacht wordt verhoogd.

De voorbehandeling kan bestaan uit het toevoegen van 0-5 mol equivalent van een alkylaluminiumverbinding, bijvoorbeeld triisobutylaluminium, diethylaluminiumchloride of -bromide, triethylaluminium of ethylaluminiumdichloride aan het nikkelzout in een ether- of tetrahydrofuran als oplosmiddel in een inerte atmosfeer gedurende 0,5-3 uren. Een andere voorbehandeling bestaat uit de reactie van 2 mol equivalent diisobutylaluminiumhydride en watervrij nikkelbis(acetylacetaat) bij -30 tot 0° C, in het bijzonder in stap 1). De opbrengsten van stappen 1) en A) worden verhoogd door evacuatie van etheen na absorptie door het Grignard-reagens. De reactie wordt uitgevoerd door het reactiemengsel te verzadigen met etheen onder een druk van ongeveer 300-400 kPa (3-4 at) onder krachtig schudden of roeren tot geen etheen meer wordt geabsorbeerd.

De opbrengst van stap 1) en stap A) kan verder worden verhoogd door toevoeging van ethylmagnesiumbromide aan het reactiemengsel nadat geen etheen meer wordt geabsorbeerd.

Het is gebleken, dat in stap 1) de absorptie van etheen plaatsvindt in een ether als oplosmiddel zoals di-n-butylether of, bij voorkeur, diethylether. Geen of nagenoeg geen reactie treedt op in een reactiemengsel, dat tetrahydrofuran, methyleendi-chloride, 1,2-dimethoxyethaan of een mengsel van equivalente hoeveelheden diethylether en toluen als oplosmiddel bevat.

Daarentegen wordt in stap A) een onverwacht hoge opbrengst verkregen bij absorptie van etheen in tetrahydrofuran, tetrahydropyran, 2-methyltetrahydrofuran en mengsels daarvan of, bij voorkeur, een van deze ethers in combinatie met een koolwaterstofco-oplosmiddel zoals toluen of hexaan, en is de opbrengst in diethylether, dioxan, 2,3-dimethyltetrahydrofuran, di-n-butylether, diglyme of n-butylethylether, n-butylmethylether, dimethoxymethaan, 2-methyltetrahydrofuran of 4-methyldioxolaan als oplosmiddel gering. Omdat 2-methyltetrahydrofuran duur is, wordt bij voorkeur tetrahydrofuran als oplosmiddel gebruikt.

Het is echter verder gebleken, dat bij toepassing van koolwaterstofco-oplosmiddelen zoals toluen of hexaan, de

vorming van ongewenst dimere bijprodukten in stap A) wordt vermindert zodat de opbrengst aan het gewenste produkt met de formule 2" stijgt. De volumeverhouding ether en co-oplosmiddel bedraagt in het algemeen 1:1 tot 3,5:2 en bij voorkeur 1:1.

5 Reacties overeenkomend met die welke hoger zijn beschreven, kunnen worden uitgevoerd onder vervanging van broom in de verbindingen met de formules 3 en 3" door chloor of jood. Soortgelijke omstandigheden worden toegepast met passende wijzigingen afhankelijk van de reactanten en wanneer de produkten met de
10 formules 2 en 2" worden gecarboxyleerd, aangezuurd en gewonnen als de verbindingen met de formules 1 en 1" zoals hierna beschreven.

Het in stap 1) of stap A) verkregen mengsel wordt voor carboxylering in stap 2), respectievelijk stap B) gekoeld tot een temperatuur tussen $+10^{\circ}$ en -30° C, behandeld met droog kool-
15 dioxydegas (CO_2) en dan aangezuurd met bijvoorbeeld zoutzuur. De organische fase wordt geëxtraheerd met water en zwak alkalische oplossingen, bijvoorbeeld van natrium- of kaliumwaterstofcarbonaat. De verbindingen met de formule 1 of 1" worden uit de gecombineerde waterige extracten afgezonderd en op gebruikelijke wijze gezuiverd,
20 bijvoorbeeld door extraheren, indampen, destilleren, kristalliseren of chromatograferen.

Volgens een ander aspect van de uitvinding worden de verbindingen met de formule 2 en 2" bereid door reactie van een styreenderivaat met de formule 4 en 4" en ethylmagnesiumbro-
25 mide zoals weergegeven in reactieschema C, waarin n, Q en Q_1 alle de hoger aangegeven betekenis hebben, onder de eerder beschreven optimale reactie-omstandigheden:

Hoewel Finkbeiner et al., supra een uitwisselingsreactie van alkenen, bijvoorbeeld styreen, met een Grignard-
30 reagens beschrijft, bevat zijn artikel geen suggesties voor de nieuwe werkwijze volgens de uitvinding waarbij verbindingen met de formules 4 en 4" in reactie worden gebracht met ethylmagnesiumbromide bij aanwezigheid van een nikkelkatalysator.

De reactie van de verbindingen met de formule
35 4 en 4" en ethylmagnesiumbromide bij aanwezigheid van een katalysa-

tor wordt in het algemeen uitgevoerd onder de voor stap 1) en stap A) beschreven omstandigheden.

De verbindingen met de formule 4 en 4" worden bij voorkeur als volgt bereid. Een oplossing van de verbinding met de formule 5₁ in benzeen wordt tegelijk met een zuur toegevoegd aan een waterig mengsel van een overmaat verbinding met de formule 6₁ en vast of in water opgelost natrium- of kaliumnitriet. De verhouding van de verbindingen met de formule 5₁ tot 6₁ ligt tussen 5:10 en 1:10. Het zuur kan een anorganisch zuur zijn zoals zwavelzuur, of een organisch zuur zoals azijnzuur monochloorazijnzuur, dichloorazijnzuur, trichloorazijnzuur, benzoëzuur of methaansulfonzuur. De temperatuur van het reactiemengsel ligt tussen 25° C en het kookpunt van het mengsel, met voorkeur voor de hogere temperaturen binnen dit traject. De mol. verhouding zuur en natrium- of kaliumnitriet ten opzichte van de verbinding met de formule 5₁ bedraagt 1:1 tot 4:1 en bij voorkeur 2,5:1. Volgens een bijzondere voorkeursuitvoeringsvorm worden de verbinding met de formule 5₁ en azijnzuur druppelsgewijze toegevoegd aan een mengsel van het al of niet waterige metaalnitriet en de verbinding met de formule 6₁. Het verdient aanbeveling om na afloop van het toevoegen 2-18 uren te roeren bij de voorkeurstemperatuur. Het produkt met de formule 4₁ wordt afgescheiden door het reactiemengsel te koelen, te wassen en in te dampen of te destilleren. Bij voorkeur wordt het reactiemengsel ingedampt, geëxtraheerd met hexaan en gewassen met 85 % zwavelzuur. Het ruwe produkt kan zonder te zuiveren worden gebruikt voor de bereiding van het arylmagnesiumbromide met de formule 3. Omdat echter nitroverbindingen als nevenprodukten kunnen zijn gevormd, verdient het aanbeveling het reactiemengsel te reduceren met ijzer in azijnzuur of natriumdithioniet, waardoor deze nevenprodukten in aminen worden omgezet zodat zij eenvoudig uit het produkt kunnen worden verwijderd door met zuur te wassen. De omstandigheden voor de reductie van de nitroverbindingen zijn beschreven door S.R. Faudler et al., in "Organic Functional Group Preparations", Dl 1, Academic Press, New York, 1968, blz. 339.

35

Wanneer de koppelingsreactie onder niet waterige

omstandigheden wordt uitgevoerd met vast metaalnitriet, verdient het aanbeveling een adsorbens voor water, zoals watervrij magnesium-sulfaat, silicagel of Celite[®] toe te voegen. Omdat met kalium-nitriet bij deze reactie een hogere opbrengst wordt verkregen dan
 5 met natriumnitriet wordt daaraan de voorkeur gegeven.

Gebleken is, dat naast de hoger genoemde zuren, die bij deze reactie kunnen worden gebruikt, ook fluorwaterstofzuur en fluorboorzuur (HBF_4) in het waterige tweefasige reactiemengsel werkzaam zijn. Fluorboorzuur (HBF_4) geeft echter een bijzonder
 10 hoge en onverwachte opbrengst. Bij toepassing van zwavelzuur wordt aan een 10 %-ige oplossing de voorkeur gegeven.

Voor het bereiden van de voorkeurs 4-broom-2-fluorbifenylverbinding met de formule 4 is de temperatuur van de koppelingsreactie $25-80^\circ \text{C}$ en bij voorkeur 60°C .

De alternatieve koppelingsreactie wordt met een
 15 alkylnitriet in plaats van natriumnitriet uitgevoerd bij afwezigheid van water. Daarbij wordt een oplossing van de verbinding met de formule 5₁ in overmaat benzeen in reactie gebracht met alkylnitriet, bijvoorbeeld isoamylnitriet, bij aanwezigheid van de verbinding met
 20 de formule 6₁ bij $20-80^\circ \text{C}$ gedurende 5-20 uren. Bij voorkeur worden isoamylnitriet en een oplossing van de verbinding met de formule 5₁ in benzeen elk afzonderlijk druppelsgewijze en gelijktijdig in ongeveer 20 uren toegevoegd aan een overmaat van de verbinding met
 25 de formule 6₁ waarbij de temperatuur tussen 25°C en het kookpunt van het oplosmiddel wordt gehouden, bij voorkeur op ongeveer 65°C . Het produkt met de formule 4₁ wordt met een reductiemiddel behandeld en afgescheiden zoals beschreven voor de voorkeurskoppelingsreactie met metaalnitriet.

Zoals reeds vermeld, kan elk van de beschreven
 30 koppelingsreacties worden uitgevoerd bij aanwezigheid van koper. Bijzondere voorkeur wordt gegeven aan de toepassing van het niet-waterige medium met natrium- of kaliumnitriet dat koper bevat. Het koper kan koperpoeder of een koperzout zijn. Bij gebruik van koperpoeder worden echter zodanige reactie-omstandigheden toegepast dat
 35 in situ een koperzout ontstaat. De toepassing van vast natrium- of

kaliumnitriet in een niet-waterig zuur medium dat koper bevat, is niet eerder beschreven.

De eerder beschreven bromering van 2-fluoraniline wordt in het algemeen uitgevoerd door druppelsgewijs toevoegen van een oplossing van bromeringsmiddel aan een oplossing van 2-fluoraniline onder omstandigheden beschreven door J.B. Wommack et al. in J. Het. Chem., 6, 243 (1969) (zie boven). Temperaturen van 0° tot -50° C, bij voorkeur -23° tot -34° C zijn nodig om selectieve bromering op de 4-plaats met een minimale vorming van digebromeerd produkt te bereiken. Bromeringsmiddelen, die de voorkeur verdienen, zijn N-broomamiden en N-broomimiden, en in het bijzonder dibromantine. Voorkeursoplosmiddelen zijn dimethylformamide (DMF) en dimethylacetamide en in het bijzonder dimethylformamide. Met deze oplosmiddelen worden onverwacht hoge opbrengsten en een ongewoon hoge selectieve bromering op de 4-plaats bereikt. Daarnaast komen als oplosmiddel in aanmerking formamide, N-methylformamide, dioxan, diglyme in ethyleenchloride, en benzeen. De toepassing van benzeen heeft het voordeel, dat het reactiemengsel voor de koppelingsreactie kan worden gebruikt zonder verdere zuivering. Het bromeringsmiddel kan ook in situ worden bereid bijvoorbeeld N-broomacetamide in dimethylformamide.

Bij overeenkomstige chloreringen van 2-fluoraniline met de voorkeursoplosmiddelen worden dezelfde voordelen bereikt.

Het gevormde 4-broom-2-fluoraniline kan op gebruikelijke wijze uit het reactiemengsel worden verkregen, bijvoorbeeld door extractie, chromatografie of destillatie.

Voorbeeld I

2-(2-Fluor-4-bifenylyl)propionzuur met de formule 1'.

30

A. 4-Broom-2-fluoraniline met de formule 5'.

Aan 36,5 g (0,125 mol, gebaseerd op een zuiverheid van 97,7 %) 1,3-dibroom-5,5-dimethylhydantoïne (dibromantine) onder stikstof in een druppeltrechter wordt 37,5 ml DMF toegevoegd.

35 Het mengsel wordt geroerd totdat de vaste stoffen oplossen waarna

de lichtgele oplossing druppelsgewijze in 55 minuten wordt toegevoegd aan een oplossing van 24,1 ml (0,250 mol) 2-fluoraniline in 30 ml DMF, die met vast kooldioxyde in aceton op -34° tot -23° C is gehouden. De druppeltrechter wordt gespoeld met 5 ml methyleenchloride, dat eveneens aan het reactiemengsel wordt toegevoegd. Het reactiemengsel wordt uitgegoten in een scheidtrechter, die 27 ml methyleenchloride, 128 ml heptaan, 11 g 50 % NaOH en 120 ml water bevat. De afgescheiden waterige laag wordt met 50 ml 20 % methyleenchloride in heptaan geëxtraheerd en de gecombineerde organische extracten worden met 3 x 100 ml water gewassen. Na indampen van de organische oplossing tot een constant gewicht wordt 46,4 g (98 % van de theorie) van een olie verkregen met de volgende samenstelling (gasvloeistofchromatografie): 6-broom-2-fluoraniline: 94 %; 2-fluoraniline: 0,2 %; 2-broom-6-fluoraniline: 0,3 %; 4,6-dibroom-2-fluoraniline: 0 %.

In plaats van dibromantine kunnen N-broomamiden of -imiden, zoals N-broomaceetamide of N-broomsuccinimide als bromeringsmiddelen worden gebruikt. Aan dibromantine wordt de voorkeur gegeven.

B. 4-Broom-2-fluorbifenyl met de formule 4'.

1) Natriumnitrietmethode met water.

Een oplossing van 96 g (0,50 mol) ruw 4-broom-2-fluoraniline en 60,0 g (1,0 mol) ijsazijn in 100 ml benzeen wordt druppelsgewijze in 7 uren toegevoegd aan een mengsel van 69,0 g (1,0 mol) natriumnitriet, 69 ml water en 700 ml benzeen, dat op 65° C wordt gehouden. Het mengsel wordt vervolgens 's nachts (12 uren) bij 65° C onder een stikstofatmosfeer geroerd. Het gekoelde mengsel wordt tweemaal met 400 ml 1N zoutzuur gewassen, daarna 's nachts (13 uren) aan de terugvloeikoeler verwarmd met 20 g (0,36 mol) ijzerpoeder, 250 ml methanol en 150 ml (1,8 mol) geconcentreerd zoutzuur. De verkregen oplossing wordt gekoeld waarna de benzeenlaag met 490 ml water wordt gewassen en bij 40° C/40 mm Hg wordt ingedampt. De verkregen donkere olie wordt onder een verminderde druk van 10 mm kwik gedestilleerd, waarbij 64,6 g (51,5 %) 4-broom-2-fluorbifenyl als totaal destillaat wordt verkregen met een

kookpunt van ongeveer 132 - 141° C/8 mm kwik. Het produkt kristalliseert bij enten uit.

Bij variaties op de natriumnitrietmethode voor het bereiden van 4-broom-2-fluorbifenyl met de formule 4₁ worden
5 overeenkomstige resultaten als aangegeven in tabel A verkregen.

TABEL A

Voor- beeld	Formule 14 mmol	① NaNO ₂	② /NO ₂ mmol	H ₂ O ml	Zuur mmol	Temp. O C	Toevoe- gingsduur uren	Opbrengst %	Overige omstandig- heden mmol
1) a	50	125	①	6,9	105 (azijnzuur)	60	3	55	-
1) b	50	125	①	6,9	105 (benzoëzuur)	60	2	52	-
1) c	50	125	①	6,9	100 (dichloor- azijnzuur)	60	3	53	-
1) d	50	125	①	geen	105 (azijnzuur)	60	3,5	53	-
1) e	50	125	①	6,9	100 (methaan- sulfonzuur)	60	2	53	72 watervrij MgSO ₄
1) f	50	125	②	geen	100 (azijnzuur)	60	3	59	72 watervrij MgSO ₄
1) g	50	125	①	6,9	100 (BF ₄ H)	60	2	61	-
1) h	50	100	①	6,9	40 (10 % H ₂ SO ₄)	70	2,5	55	-
1) i	50	79	①	geen	152 (trichloor- azijnzuur)	5-13	½ uur	82	15 Cu poeder en 83 watervrij MgSO ₄

2) Isoamylnitrietmethode.

Oplossingen van 375 ml (325 g, 2,8 mol) isoamyl-
nitriet en van 378 g (2,0 mol) ruw 4-broom-2-fluoraniline in 250
ml benzeen worden afzonderlijk en gelijktijdig druppelsgewijze in
5 cirka 20 uren toegevoegd aan 3500 ml benzeen onder krachtig roeren
in een stikstofatmosfeer bij 65° C (waterbad). Het mengsel wordt
's nachts op 65° C gehouden, dan gekoeld, tweemaal met 250 ml
water gewassen en ingedampt. Het donkere olieachtige residu wordt
opgelost in 750 ml methanol en 450 ml sterk zoutzuur en behandeld
10 met 138 g (2,1 mol) zinkkorrels dat in kleine porties in cirka 6
uren wordt toegevoegd. Om deze "reductieve kwaliteitsverbetering"
te voltooien, wordt de oplossing 0,5 uur met 54 g (1,0 mol) fijn
ijzervijlsel behandeld. Binnen 1 uur wordt de kleur van het mengsel
duidelijk lichter. De oplossing wordt verdund met 1 liter water en
15 1 liter Skellysolve B (mengsel van hexaanisomeren) en de vloeistof-
fen worden van de achtergebleven metalen gedecanteerd. De waterige
fase wordt tweemaal geëxtraheerd met 1 liter Skellysolve B en 1
liter water. Daarna wordt de oplossing boven watervrij natrium-
sulfaat gedroogd en ingedampt waarbij 389 g 4-broom-2-fluorbifenyl
20 wordt verkregen.

Het produkt wordt onder vacuum gedestilleerd
waarbij 282 g (56 %) 2-fluor-4-broomdifenyl, kookpunt 137-155° C/
11 mm kwik wordt verkregen, dat bij staan uitkristalliseert.

Bij variaties op de alkylnitrietmethode voor het
25 bereiden van 4-broom-2-fluorbifenyl met de formule 4₁ worden over-
eenkomstige resultaten als aangegeven in tabel B verkregen.

TABEL B

Voor- beeld	Formule 14 mmol	Isoamylnitriet mmol	H ₂ O ml	Zuur mmol	Temp. O C	Toevoe- gingsduur uren	Op- brengst %	Overige omstan- digheden mmol
2) a	50	79	geen	76 (trichloor- azijnzuur	3-18	$\frac{3}{4}$ uur	85	15 koperpoeder 83 watervrij MgSO ₄
2) b	50	79	geen	76 (trichloor- azijnzuur	3-18	$\frac{3}{4}$ uur	88	15 Koperpoeder geen MgSO ₄

8006496

C. 2-(2-Fluor-4-bifenylyl)propionzuur met de formule 1'.

De gehele procedure wordt uitgevoerd onder stikstof of een $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ atmosfeer en in droge apparatuur.

- 5 Aan 12,2 g (0,50 gramatoom) magnesium in 100 ml
 watervrije ether wordt druppelsgewijze 15,6 g (0,083 mol) 1,2-di-
 broomethaan toegevoegd. Als het terugvloeien van de reactie minder
 wordt, wordt druppelsgewijze in 2 uren een oplossing van 104,4 g
 (0,416 mol) gedestilleerd 4-broom-2-bifenyl in 300 ml ether toege-
 10 voegd. Het mengsel wordt vervolgens 1 uur aan de terugvloeikoeler
 verwarmd om de vorming van het Grignard-reagens te voltooien. Na
 afloop wordt het mengsel op -20°C gekoeld en met etheen verzadigd waar-
 na 1,08 g (8,5 mmol) watervrij nikkelchloride (NiCl_2) wordt toege-
 voegd. Hierna laat men het mengsel onder een atmosfeer van etheen met
 15 een druk van ongeveer 300-400 kPa (3-4 at) onder krachtig schudden
 of roeren op kamertemperatuur komen. Na 0,5-2 uren bij kamertempe-
 ratuur als bij gas-vloeistofchromatografie geen veranderingen meer
 worden waargenomen, wordt overmaat etheen grondig verwijderd door
 afwisselend evacueren tot 10 mm kwik onder krachtig schudden of
 20 roeren gedurende 2-6 cycli. Het mengsel wordt vervolgens op -10°C
 gekoeld en met CO_2 gas behandeld totdat de warmte-ontwikkeling is
 afgelopen. Nadat het mengsel op kamertemperatuur is gekomen wordt
 met 150 ml 6N zoutzuur aangezuurd. De organische fase wordt twee-
 maal met 100 ml water gewassen en daarna met 4 porties van 100 ml
 25 1N kaliumwaterstofcarbonaatoplossing geëxtraheerd. De gecombineerde
 waterige extracten worden viermaal met 50 ml methyleenchloride
 gewassen en daarna met 40 ml geconcentreerd zoutzuur aangezuurd. Het
 produkt wordt tweemaal geëxtraheerd met 50 ml methyleenchloride en
 na drogen met watervrij natriumsulfaat ingedampt waarbij men kristal-
 30 lijn ruw 2-(2-fluor-4-bifenylyl)propionzuur met de formule 1' (flur-
 biprofeen) verkrijgt in een opbrengst van 50-80 % berekend op het
 uitgangsbifenyl.

- Het produkt wordt verscheidene malen in 4 maal
 zijn gewicht aan 10-25 % ethylacetaat in Skellysolve B (of heptaan)
 35 omgekristalliseerd onder toepassing van 5 gew.% Pittsburgh Cal-

koolstof voor ontkleuring tijdens de laatste kristallisatie, waarbij flurbiprofeen in een opbrengst van 34-54 %, berekend op het bifenyl en met een smeltpunt van 110-114° C wordt verkregen.

Bij de voorkeursuitvoeringsvorm, wordt de gemengde katalysator in een hoeveelheid van 60 mmol bereid door druppels-
 5 gewijze 0,83 ml (1,2 mmol) van een 25 % oplossing van triethylaluminium in hexaan toe te voegen aan een suspensie van 164 mg (0,60 mmol) watervrij nikkelbis(acetylacetaat) in 2 ml water vrije diethylether op een bad met een temperatuur van -14° tot -35° C
 10 onder een stikstof- of etheenatmosfeer. Het mengsel wordt bij dezelfde temperatuur 2 uren geroerd en daarna op de eerder beschreven wijze bij -20° C toegevoegd aan de arylGrignard-oplossing. De etheenabsorptie bij deze uitvoering is even snel als bij die met 3 mol.% nikkelchloride, dat niet vooraf is onderworpen aan alkyl-
 15 aluminiumreductie. De opbrengst aan flurbiprofeen bedraagt 82 % (gasvloeistofchromatografie).

Voorbeeld II

2-(4-Isobutylfenyl)propionzuur met de formule I".

20 A. p-Broomisobutylbenzeen (mol.gew. 213,1).
a) Zonder katalysator.
 Aan een oplossing van 67,1 g (0,50 mol) isobutylbenzeen (mol.gew. 134,2) in 125 ml vloeibaar zwaveldioxyde, gekoeld op -32° C in een bad van vast kooldioxyde en aceton met een tempe-
 25 ratuur van -45° C, wordt in een stikstofatmosfeer in 13 min. 95,9 g (0,60 mol) vloeibare broom toegevoegd. Het mengsel wordt 1 uur op ongeveer -33° C gehouden en behandeld met 25 ml water waarna men het op kamertemperatuur laat komen onder verdampen van zwaveldioxyde en waterstofbromide. De organische fase wordt van de kleine waterige fase afgescheiden. De waterige fase wordt met 75 ml water ver-
 30 dund en met methyleenchloride geëxtraheerd. De methyleenchloride-oplossing wordt gecombineerd met de organische fase, gewassen met 25 ml 20 % natriumhydroxyde-oplossing en tweemaal met een halfverzadigde natriumchloride-oplossing. De organische oplossing wordt
 35 boven watervrij calciumchloride gedroogd en vervolgens in vacuo

geconcentreerd waarbij 107,5 g van een lichtgele olie wordt verkregen met de volgende samenstelling (gasvloeistofchromatografisch bepaald): 1,4 % uitgangsisobutylbenzeen, 5,1 % o-broomisobutylbenzeen en 94,0 % p-broomisobutylbenzeen. Dit vertegenwoordigt een theoretische opbrengst van 5 % o-broomisobutylbenzeen en 95 % p-broomisobutylbenzeen.

b) met ijzerpoeder als katalysator.

Deze uitvoering komt overeen met die zonder katalysator maar wordt uitgevoerd bij -50° tot -60° C na de bereiding van de katalysator bij -7° C.

Broom (2 ml) wordt toegevoegd aan een suspensie van 1,39 g (0,025 gramatoom, 5 mol-l %) ijzerpoeder in 125 ml vloeibaar zwaveldioxyde bij -7° C. Na 0,5 uur bij -7° C wordt het mengsel tot -66° C gekoeld waarna isobutylbenzeen (67,1 g, 0,5 mol) wordt toegevoegd. Daarna wordt de rest van het broom in 6,5 min. toegevoegd tot een totaal van 101,9 g (0,64 mol) broom waarbij het reactiemengsel op een temperatuur tussen -52° en -60° C wordt gehouden. Na nog 50 min. op een temperatuur tussen -53° en -57° C te zijn gehouden wordt het reactiemengsel behandeld met 49 ml water en daarna opgewerkt zoals onder a). De opbrengst aan ruw produkt is 106,7 g. Het bevat 0,16 g isobutylbenzeen, 5,9 g ortho- en 91,3 g para-broomisobutylbenzeen. Dit vertegenwoordigt een opbrengst aan broomisobutylbenzeen van 6 % en aan p-broomisobutylbenzeen van 93 %.

Het voornaamste verschil met de uitvoeringsvorm a) is gelegen in de bromeringssnelheid bij de lage temperatuur. Gaschromatografische analyse gaf aan dat bij uitvoering a) na 1 uur bij -33° C 5 % uitgangsverbinding aanwezig was tegen slechts 0,3 % na 1 uur bij -57° C bij de onderhavige, wat erop wijst, dat te voren bereid ferribromide de bromering bij lage temperaturen versnelt.

c) met antimoontrichloride als katalysator.

Een mengsel van vloeibaar zwaveldioxyde (20 ml), antimoontrichloride (149 mg) en broom (0,52 ml, 1,52 g, 9,5 mmol) van -30° C wordt op -72° C gekoeld (enige vaste stof) en binnen 3

sec. behandeld met 1,57 ml (10,0 mmol) isobutylbenzeen. Het mengsel, dat een aanmerkelijke hoeveelheid vaste stof bevat, wordt 70 min. geroerd bij -69° tot -72° C waarna de reactie wordt gestopt met 1,2 g (10,9 mmol) resorcinol. Nadat het mengsel op kamertemperatuur is gekomen onder verdampen van zwaveldioxyde, wordt met hexaan geëxtraheerd. De hexaanoplossing wordt met waterig natriumhydroxyde en water gewassen, boven watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en met hexaan verdund tot een volume van 100 ml voor gaschromatografische analyse. Het produkt bevat 16 % isobutylbenzeen, 4 % p-broomisobutylbenzeen en 89 % p-broomisobutylbenzeen.

Deze en de volgende twee uitvoeringen dienen om de reactiesnelheden bij -70° C in 65-70 min. te bepalen. De reacties worden gestopt door toevoeging van resorcinol, dat praktisch ogenblikkelijk met het overgebleven broom reageert. Een referentieuitvoering zonder katalysator geeft 22 % isobutylbenzeen, 2 % ortho- en 74 % broomisobutylbenzeen. De hogere omzetting bij de onderhavige uitvoering geeft aan dat antimoonchloride de reactiesnelheid verhoogt.

d) met broomchloride als bromeringsmiddel.

Broomchloride (Dow, 1,12 g, 9,7 mmol) wordt in een buis met vast kooldioxyde gecondenseerd en daarna verdund met 20 ml vloeibaar zwaveldioxyde en tot -72° C gekoeld. Isobutylbenzeen (1,57 ml, 10,0 mmol) wordt toegevoegd en het mengsel wordt 65 min. bij -70° C geroerd waarna de reactie wordt gestopt met 1,2 g (10,9 mmol) resorcinol. Na opwerken blijkt de analyse dat 8 % isobutylbenzeen, 6 % ortho- en 83 % para-broomisobutylbenzeen zijn gevormd. Dit betekent, dat de bromering met broomchloride sneller verloopt dan met moleculair broom en de mate van ortho-bromering iets hoger is.

Bij een soortgelijke uitvoering waarbij echter de BrCl-oplossing in vloeibaar zwaveldioxyde bij -70° C wordt toegevoegd aan het isobutylbenzeen in vloeibaar SO_2 , worden opbrengsten van respectievelijk 16 %, 5 %, en 80 % verkregen.

e) met N-Broomsuccinimide.

Aan een mengsel van 1,78 g (10 mmol) N-broom-

succinimide (NBS) in 20 ml vloeibaar zwaveldioxyde van -30°C wordt 1,57 ml (10,0 mmol) isobutylbenzeen toegevoegd. Het mengsel wordt 65 min. bij -30°C tot -18°C geroerd en daarna opgewerkt zoals hoger beschreven. Men verkrijgt slechts 2 % isobutylbenzeen en 88 % teruggewonnen uitgangsisobutylbenzeen, wat erop wijst, dat bij deze

f) met N-broomaceetamide gekatalyseerd door BrCl .

Aan een mengsel van 1,39 g (10 mmol) N-broomaceetamide in 19 ml vloeibaar zwaveldioxyde van -70°C wordt 1,57 ml (10,0 mmol) isobutylbenzeen toegevoegd. Het mengsel wordt behandeld met een oplossing van 0,05 ml BrCl in 1,5 ml SO_2 , daarbij 65 min. bij -70°C geroerd en na afloop opgewerkt zoals hoger beschreven. Bij gaschromatografische analyse blijken 62 % isobutylbenzeen, 1,5 % ortho-broomisobutylbenzeen en 35 % para-broomisobutylbenzeen te zijn gevormd. Dit betekent dat N-broomverbindingen werken als bromeringsmiddelen wanneer een zure katalysator (equivalent aan HCl) wordt toegevoegd. De reactie bij lage temperatuur in vloeibaar SO_2 wordt gekatalyseerd door ijzerpoeder of antimoontrichloride, maar deze katalysatoren zijn niet nodig voor een doelmatige bromering. Broomchloride is op zich ook een doelmatige katalysator waarmee een omzetting van zelfs 90 % aan het p-broomisomeer wordt bereikt.

B. 2-(4-isobutylfenyl)propionzuur (ibuprofeen)

(zie reactieschema F).

Een oplossing van 1,0 ml 1,2-dibroomethaan in 10 ml watervrij tetrahydrofuran (THF) wordt druppelsgewijze in 5 min. toegevoegd aan 1,90 g (78 gramatoom) magnesiumkrullen in 10 ml THF. Het mengsel wordt 2 min. aan de terugvloeikoeler verwarmd, waarna in 50 min. druppelsgewijs een oplossing van 12,85 g (60 mmol) p-broomisobutylbenzeen in 20 ml THF wordt toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt ter voltooiing van de reactie 15 min. aan de terugvloeikoeler verwarmd. Na koelen tot -20°C wordt 240 mg water-vrij NiCl_2 toegevoegd waarna men het mengsel onder krachtig roeren of schudden in een atmosfeer van etheen bij een druk van ongeveer 300-400 kPa (3-4 at) op kamertemperatuur laat komen. Na 0,5-2 uren bij een temperatuur tot 30°C als geen etheen meer wordt opgenomen,

wordt het mengsel onder een verminderde druk van 10 mm kwik 20 min. (badtemperatuur 45° C) geschud om de overmaat etheen volledig uit de oplossing te verdrijven. Daarna wordt het mengsel op -15° C gekoeld en behandeld met overmaat kooldioxyde. Het produkt wordt gewonnen door aanzuren, extraheren met 1N kaliumhydroxyde en opnieuw

5 aanzuren waarbij ruw ibuprofeen wordt verkregen in een opbrengst van 47 % (gasvloeistofchromatografische bepaling). Zuiver ibuprofeen, smeltpunt 73-74° C, wordt verkregen in een opbrengst van 91 % door herkristallisatie van het natriumzout in water, gevolgd door aanzuren.

10 De talrijke hydratropozuren die met de werkwijzen volgens de uitvinding kunnen worden bereid zijn bekend als therapeutische middelen. Zie bijvoorbeeld Wong: Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents Hoofdstuk 18, Annual Reports in Medicinal Chemistry, deel 10, Utility of hydratropic acids, sectie IV - Metabolic diseases

15 and endocrine functione (ed. Morland), blz. 172-181 (1975); Amerikaanse octrooischriften 3.624.142, 3.755.427, 3.865.949, 3.784.705 en 4.052.514. Ook de gesubstitueerde bifenylylverbindingen bereid met de nieuwe koppelingsreacties volgens de uitvinding zijn bekend als therapeutische middelen of precursors.

20 De uitgangsverbindingen kunnen op bekende wijze worden bereid of zijn in de handel verkrijgbaar.

Voorbeeld III

Opwerking flurbiprofeen door destillatie (voorkeur).

25 Een extract van ruwe zuren afkomstig van de hydrolyse en extractie van Grignard-carboxylering in tolueen dat 51,3 g flurbiprofeen bevat (gasvloeistofchromatografische bepaling), wordt ingedampt en het residu wordt in vacuo gedestilleerd. De fractie, die bij 119-176° C kookt (meestal bij 172-176° C) bij een

30 druk van 0,4-0,5 mm kwik wordt verzameld (49,2 g, stolling) en omgekristalliseerd in een mengsel van 25 ml ethylacetaat en 170 ml heptaan (ontkleuring met 0,5 g Darco G-60). De opbrengst aan gedroogde produkt bedraagt 44,6 g (87 %) en de zuiverheid 98,4 % (blijkens gasvloeistofchromatografische analyse).

35

Voorbeeld IVBromering van 2-chlooraniline.

Een oplossing van 286 g (1,0 mol) dibromantine
5 in 300 ml DMF wordt druppelsgewijze in 3 uren toegevoegd aan een
oplossing van 250 g (2,0 mol) 2-chlooraniline in 235 ml DMF, die
met een bad van vast kooldioxyde in aceton op -30° tot -40° C, en
onder stikstof wordt gehouden. Het mengsel wordt 's nachts bij 0° C
10 in de koelkast bewaard en daarna gasvloeistofchromatografisch onder-
zocht op uitgangs 2-chlooraniline. Een kleine hoeveelheid 2-chloor-
aniline (ongeveer 2 %) heeft niet gereageerd en daarom wordt nog
2,86 g (0,01 mol) dibromantine in 3 ml DMF in 3 min. aan het op
 -25° C gekoelde reactiemengsel toegevoegd. Nadat men het reactie-
mengsel op een temperatuur van 20° C heeft laten komen wordt het
15 verdund tot 1000 ml voor gasvloeistofchromatografisch analyse.
Daaruit blijkt, dat de opbrengst aan 4-broom-2-chlooraniline 99 %
is. De DMF oplossing wordt in een scheidtrechter geschud met een
mengsel van 96 g (1,2 mol) 50 % natriumhydroxyde-oplossing, 1,25
liter van een oplossing van 20 % methyleenchloride in hexaan en 500
20 ml water. De waterige fase wordt geëxtraheerd met 200 ml 20 %
methyleenchloride in hexaan.

De extractoplossingen worden achtereenvolgens
met steeds 500 ml water gewassen en daarna verenigd en verdund met
300 ml methyleenchloride wanneer het produkt bij verwijderen van
25 DMF begint te kristalliseren. De oplossing wordt gewassen met 500
ml water en daarna in vacuüm tot een dikke suspensie geconcentreerd.
Deze wordt verdund met 450 ml heptaan en verwarmd, waarbij de
kristallen oplossen waarna men laat afkoelen onder enten waarbij een
mengsel van kristallen en olie wordt verkregen. Dit mengsel wordt
30 opnieuw verwarmd, behandeld met 250 ml water en onder afkoelen ge-
ënt. Het produkt kristalliseert nu mooi uit en wordt gewassen met
300 ml water en 250 ml hexaan van -20° C. Na een nacht drogen bij
kamertemperatuur wordt 367 g (91 %) 4-broom-2-chlooraniline verkre-
gen met een smeltpunt van $69-71^{\circ}$ C.

35

8006496

Voorbeeld V4-Broom-2-chloorbifenyl.

Aan een oplossing van 304 g (4,41 mol) natrium-
 5 nitriet en 244 ml water in 2,5 liter benzeen, in een stikstofatmos-
 feer en op een waterbad van 62° C, wordt druppelsgewijze in 8 uren
 een oplossing toegevoegd van 365 g (1,77 mol) 4-broom-2-chloorani-
 line en 212 ml (3,71 mol) ijsazijn in 212 ml benzeen. Het donkere
 mengsel wordt 's nachts geroerd. De onderste waterige laag wordt
 10 verwijderd en benzeen wordt bij normale druk afgedestilleerd. Het
 residu wordt gemengd met 500 ml methanol en 81,4 g ijzerpoeder waar-
 na 1,093 liter geconcentreerd zoutzuur langzaam wordt toegevoegd.
 Het mengsel wordt 5,5 uren aan de terugvloeikoeler verwarmd, daarna
 verdund met 1,4 liter hexaan en 1,4 liter water waarna men het laat
 15 afkoelen. De verkregen suspensie wordt gefiltreerd over met hexaan
 gewassen Celite. De hexaanfase wordt met water gewassen, boven
 watervrij magnesiumsulfaat gedroogd, met 40 g geactiveerde koolstof
 van Pittsburgh geroerd, weer gefiltreerd en geconcentreerd tot
 een constant gewicht (355 g). De Celitekoek wordt geëxtraheerd met
 20 aceton, die door verdampen wordt verwijderd. Het residu wordt
 geroerd met een mengsel van 200 ml methyleenchloride, 200 ml 85 %
 zwavelzuur en 300 ml hexaan. De organische fase wordt gewassen met
 3 x 200 ml 85 %-ig zwavelzuur, steeds onder terugextraheren met 200
 ml hexaan. De organische fasen worden tenslotte met water gewassen
 25 en geconcentreerd waarbij 28 g olie die een aanzienlijke hoeveel-
 heid produkt bevat, wordt verkregen. De olie wordt gecombineerd met
 het eerder verkregen ruwe produkt (355 g) en gechromatografeerd over
 3 kg silicagel met hexaan. De fracties, die het produkt bevatten,
 worden verzameld, verenigd en ingedampt tot een constant gewicht.
 30 Aldus wordt in totaal van 292,9 g (62 %) 4-broom-2-chloorbifenyl
 als een kleurloze olie verkregen. De structuur werd bevestigd door
 gaschromatografie-massaspectrometrie. Het massaspectrum vertoont
 een typische BrCl triade bij 266 (M+), 268 (basepiek) en 270.

Voorbeeld VI

2-(2-Chloor-1,1-bifenyl-4-yl)propionzuur.

- Aan een suspensie van 3,8 g (0,156 gramatoom)
- 5 magnesiumkrullen in 50 ml watervrije ether wordt een oplossing toe-
gevoegd van 2,1 ml (24 mmol) 1,2-dibroomethaan in een stikstofat-
mosfeer. Als de reactie afneemt, wordt langzaam in 2 uren een op-
lossing toegevoegd van 32,4 g (121 mmol) 4-broom-2-chloorbifenyl
in 40 ml watervrije ether waarbij het mengsel op kooktemperatuur
10 wordt gehouden. Het mengsel wordt, in een Parr-fles tot beneden
-20° C gekoeld, waarna 470 mg watervrij nikkeltchloride wordt toe-
gevoegd. Vervolgens wordt de fles in een Parr-apparaat geplaatst
en in etheen geschud bij een druk van ongeveer 420 kPa (4,2 at).
Het mengsel wordt 15 min. zonder verwarmen krachtig geroerd waarbij
15 de temperatuur oploopt tot 26° C. Water wordt door de mantel geleid
om de temperatuur op 28-30° C te houden. Na in totaal 38 min. wordt
geen etheen meer opgenomen. De druk wordt afgelaten en het mengsel
wordt geschud onder af en toe evacueren om de druk gedurende 0,5
uur onder normaal (vacuum van 0,07-0,56 mm kwik) te houden. Daarna
20 wordt het mengsel gekoeld tot ongeveer -13° C door koelvloeistof
met een temperatuur van -35° C door de mantel te leiden. De fles
wordt met droog kooldioxydegas onder een druk van ongeveer 140 kPa
(1,4 at) gebracht en het mengsel wordt circa 0,5 uur geschud waar-
bij de temperatuur oploopt tot 20° C.
- 25 De druk wordt afgelaten en het reactiemengsel
wordt met overmaat 1N HCl aangezuurd. De ^{ether} laag wordt afgescheiden,
met 2 x 25 ml water gewassen en geëxtraheerd met voldoende 1M KOH om
een pH 10 voor de waterige laag te bereiken. De organische fase
wordt geëxtraheerd met 25 ml water en de gecombineerde waterige
30 fasen worden met 50 ml ether gewassen. De waterige extracten wor-
den aangezuurd met overmaat 10 %-ig zwavelzuur en geëxtraheerd met
porties van 150 en 25 ml ether. Beide extractoplossingen worden
verenigd, met 50 ml water gewassen en door een katoenprop in een
droge fles geleid.
- 35 De etheroplossing wordt met watervrije ether tot

8006496

250 ml verdund en 0,5 uur in een ammoniakatmosfeer geroerd waarbij het ammoniumzout neerslaat. Na koelen van de suspensie in ijs wordt het zout verzameld, met ether gewassen en in een stikstofstroom gedroogd. Aldus wordt 26,4 g (79 %) van het ammoniumzout verkregen
 5 als een korrelvormige, niet geheel witte, vaste stof.

Het ammoniumzout wordt omgekristalliseerd in water dat een kleine hoeveelheid ammoniak bevat. Het vrije zuur, verkregen bij aanzuren van het ammoniumzout, wordt omgekristalliseerd in een mengsel van heptaan en ethylacetaat. Daarbij wordt
 10 18,4 g (58 %) "chloorbiprofeen" met een smeltpunt van 134-136° C verkregen.

Voorbeeld VII

4-Broom-2-fluorbifenyl.

15 Een suspensie, die 1,0 g (15 mmol) koperpoeder, 12,5 g (76,5 mmol) trichloorazijnzuur en 125 ml benzeen bevat, wordt onder stikstof 4,5 uur bij 23-26° C geroerd. Na koelen tot 6° C wordt 10,5 ml (78,5 mmol) isoamylnitriet toegevoegd. Na 1,5 min. staan wordt in 0,5 uur een oplossing van 9,5 g (50 mmol) 4-broom-2-
 20 fluoraniline in 50 ml benzeen druppelsgewijze aan de suspensie toegevoegd, waarbij de temperatuur tussen 8° en 17° C wordt gehouden. Als alles is toegevoegd laat men de groene suspensie op 25° C komen waarna 's nachts bij 23-25° C wordt geroerd. De opbrengst bedraagt 88,7 % blijktens gasvloeistofchromatografische analyse.

25

8006496

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bromeren of chloreren van
een aromatische verbinding, met het kenmerk, dat 2-fluoraniline wordt
gebromeerd of gechloreerd in een oplosmiddel hoofdzakelijk bestaande
5 uit dimethylformamide en/of dimethylaceetamide.

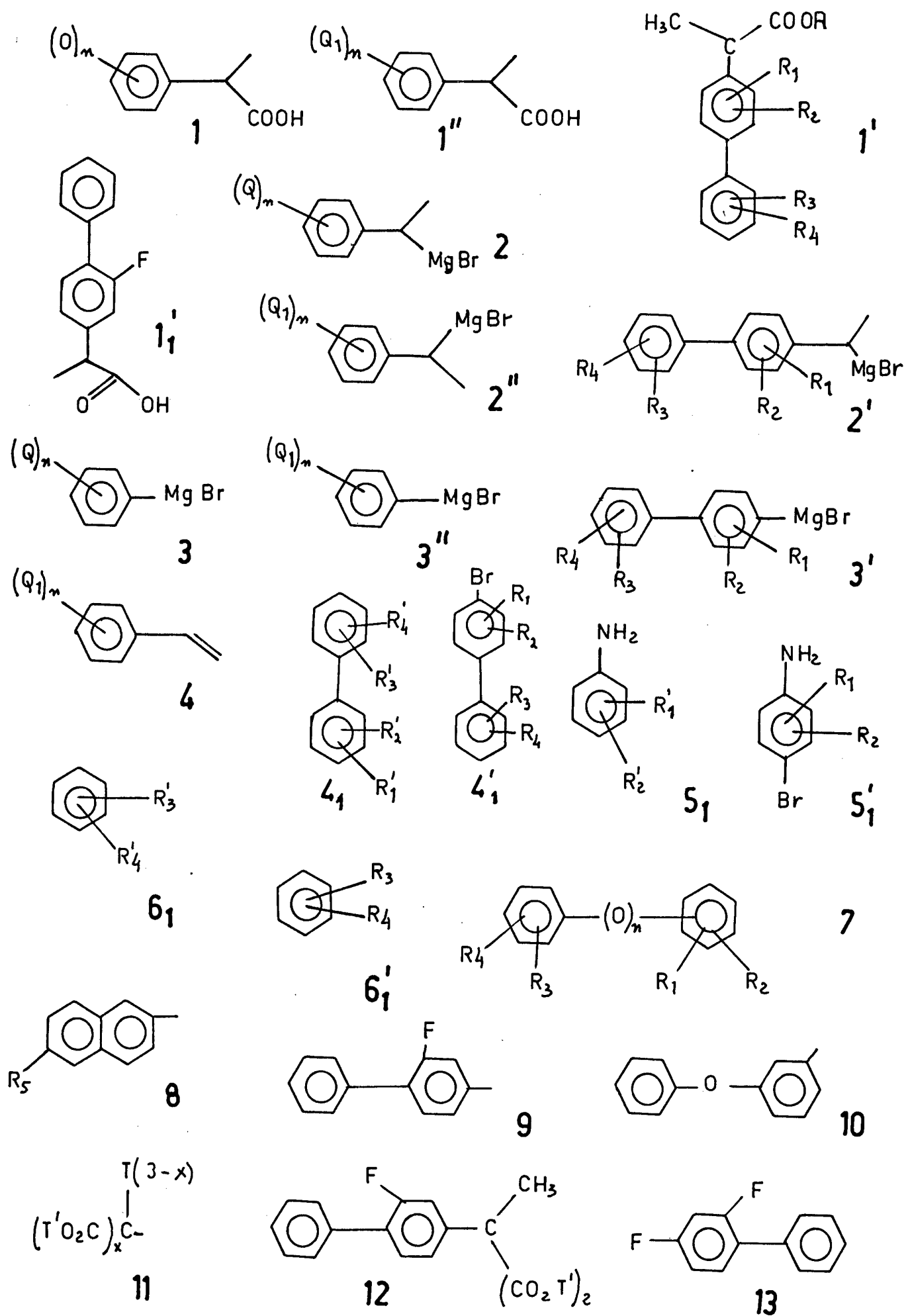
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat 2-fluoraniline wordt gebromeerd.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat 2-fluoraniline wordt gechloreerd.

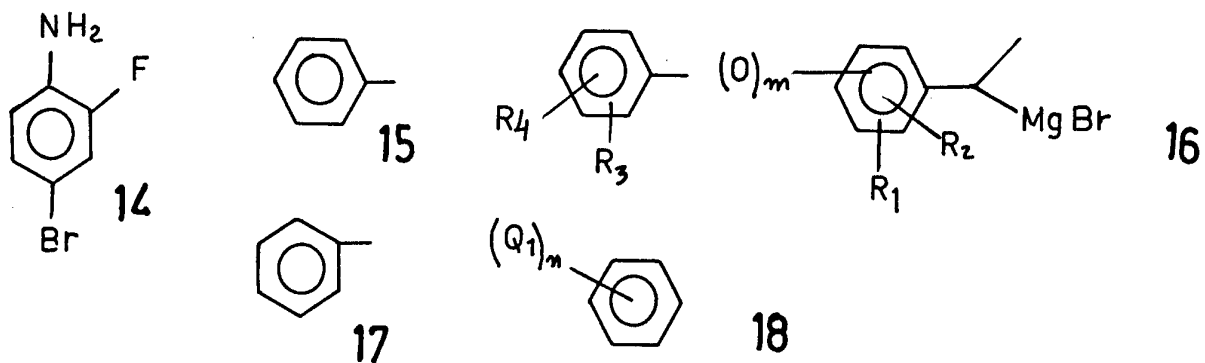
10 4. Verbindingen, werkwijzen en daarbij verkrijg-
bare, verkregen en toegepaste verbindingen alsmede farmaceutische
preparaten die deze verbindingen, voorzover farmacologisch werkzaam,
bevatten.

15

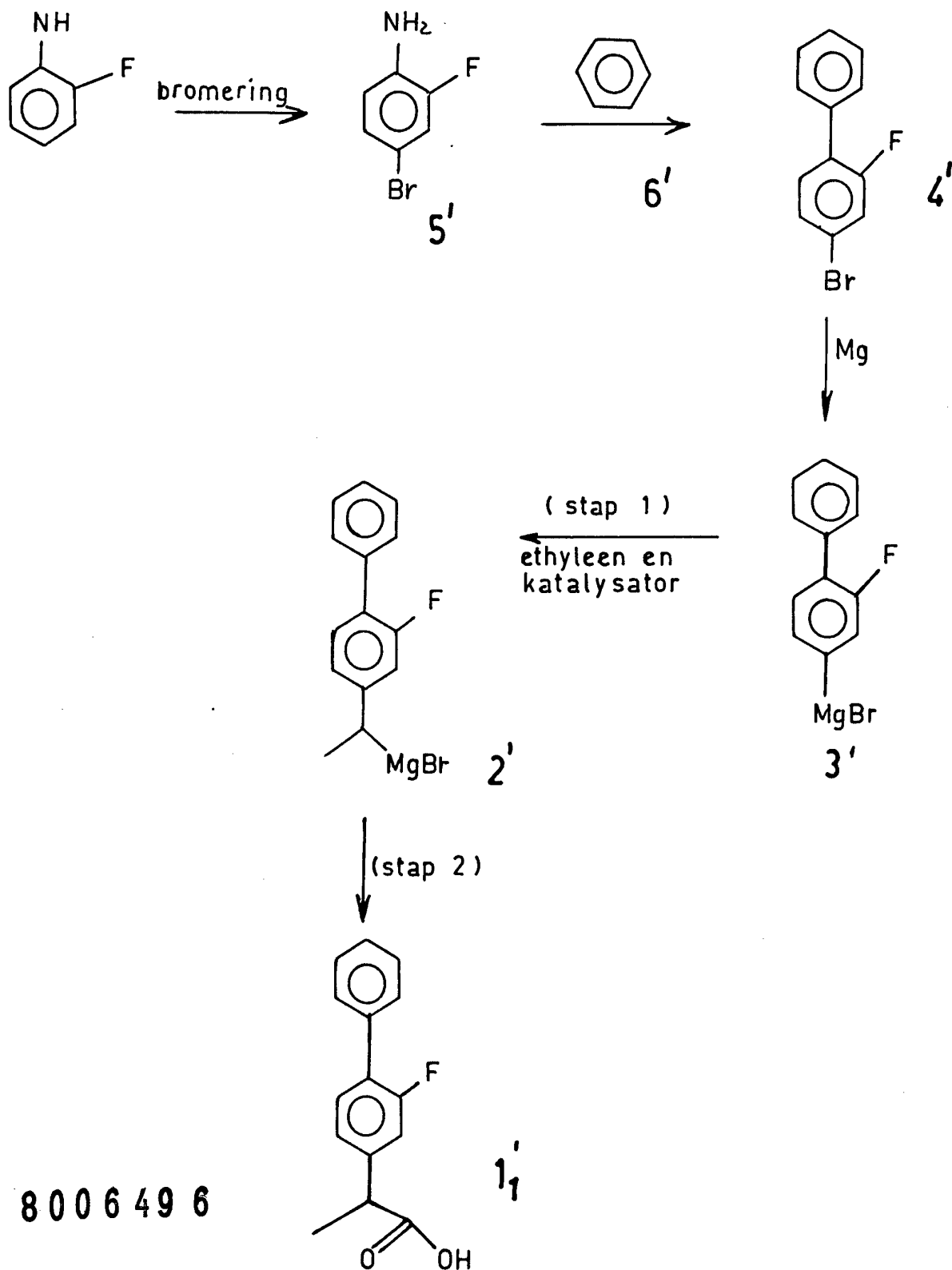
8006496



8006496

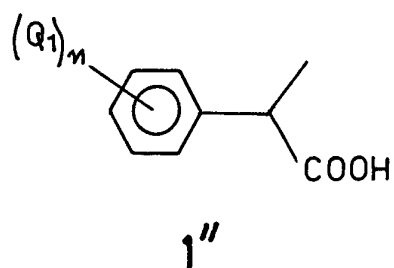
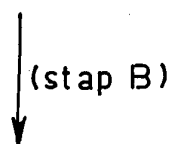
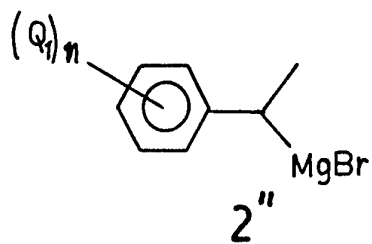
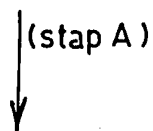
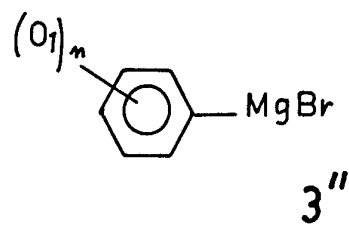
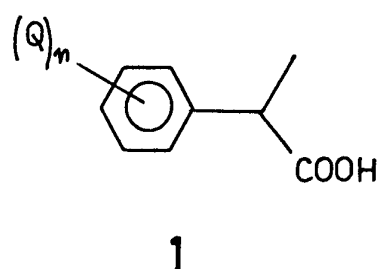
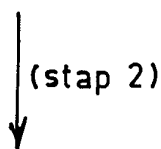
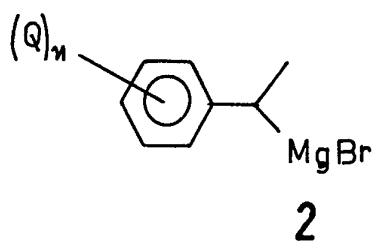
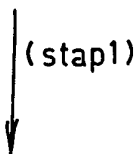
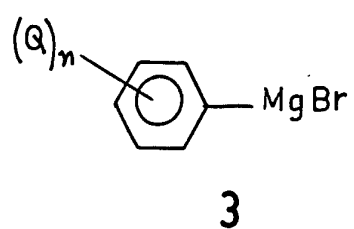


- A -

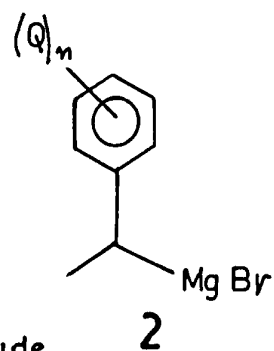
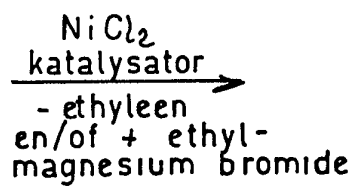
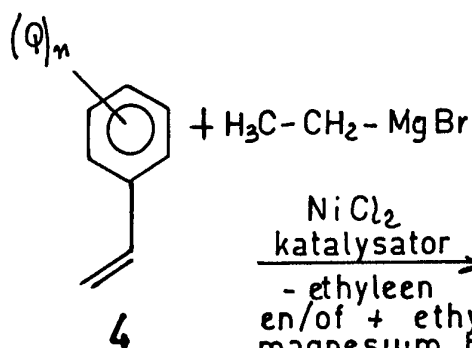


8006496

— B —



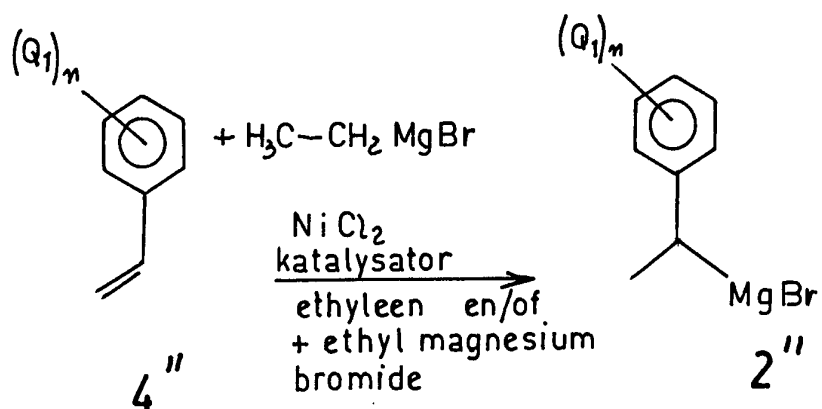
— C —



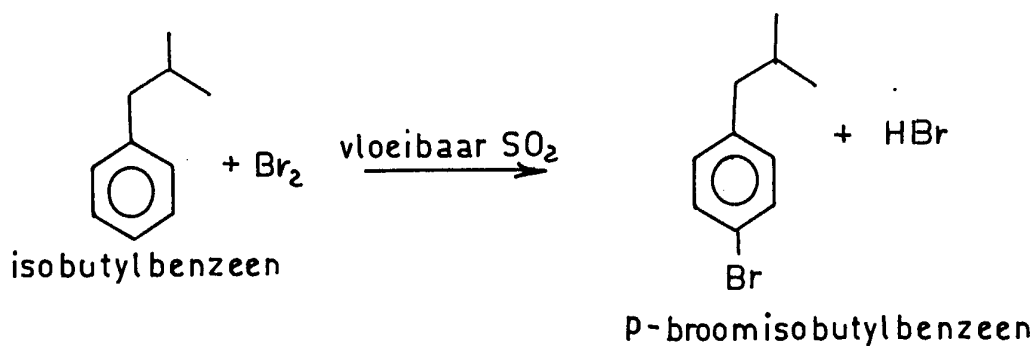
8006496

The Upjohn Company, te Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

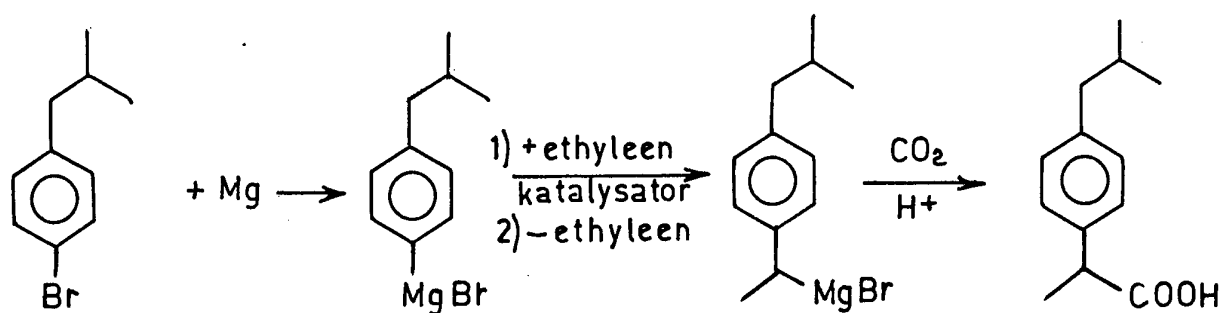
— D —



— E —



— F —



8006496