



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 57/30
C 07 C 69/612

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

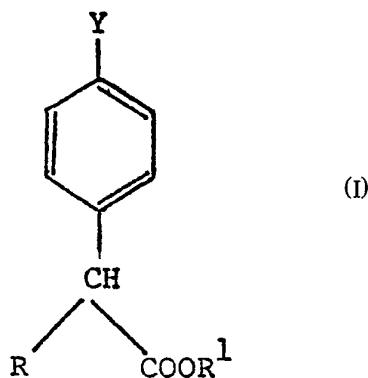
631 959

⑳ Gesuchsnummer:	6344/77	㉚ Inhaber:	The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
㉑ Anmeldungsdatum:	23.05.1977		
㉓ Priorität(en):	24.05.1976 US 689366 15.03.1977 US 777598	㉛ Erfinder:	Verlan Henry Van Rheenen, Portage/MI (US)
㉔ Patent erteilt:	15.09.1982		
㉞ Patentschrift veröffentlicht:	15.09.1982	㉜ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

㉝ Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern.

㉞ Verschiedene Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel I

Vorzugsweise eignen sich die 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäuren als entzündungshemmende bzw. entzündungswidrige und analgetisch und antipyretisch wirksame Arzneimittel.



worin

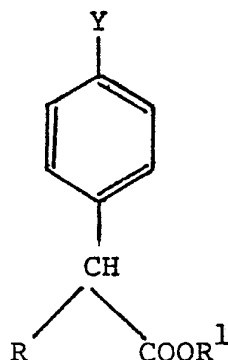
R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten, sowie von deren Alkalisalzen (wenn R¹ = H).

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel I:



worin:

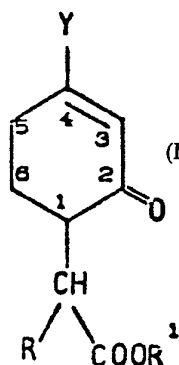
R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten, oder der Alkalisalze der Carbonsäuren der Formel I,

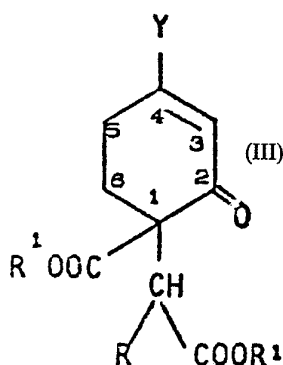
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Mischung aus

(A) mindestens einer Verbindung der Formeln II und III:



(II)

und

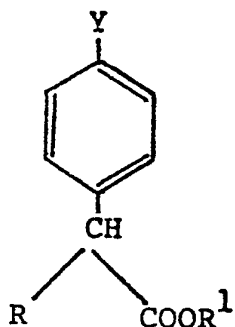


(III)

worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, und

(B) einer Sulfonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einer Phosphonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einer nicht-polaren organischen Flüssigkeit, die mit Wasser in der erhitzten Mischung ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Verbindung der Formel I ausreichende Zeit lang auf eine Temperatur von 75 bis 130°C erhitzt, wobei dafür Vorsorge getroffen ist, dass aus dem Reaktionsgemisch während des Erhitzens das gebildete Wasser entfernt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel I:

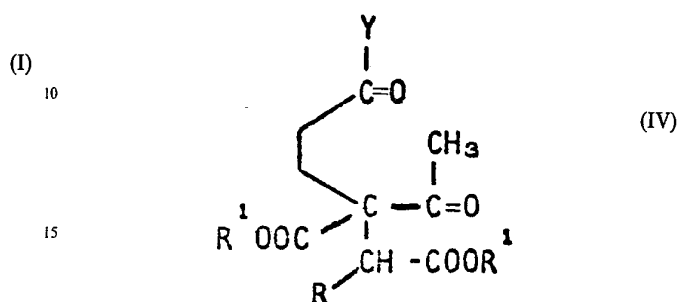


worin:

R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

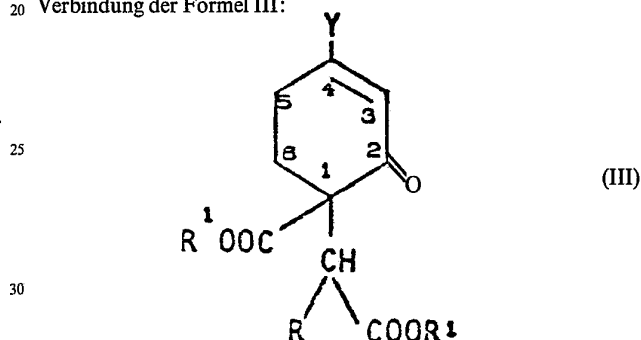
R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten, oder der Alkalisalze der Carbonsäuren der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV:



(IV)

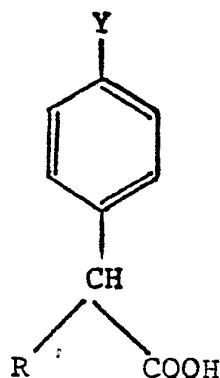
worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel III:



(III)

worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert und anschließend diese erhaltene Verbindung der Formel III nach dem Verfahren gemäß Anspruch zur Verbindung der Formel I umgesetzt.

3. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der Formel I:

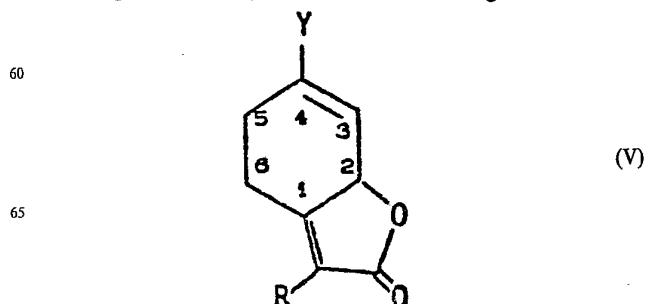


(I)

worin:

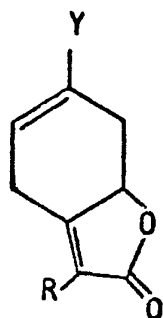
R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten oder deren Alkalisalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V:

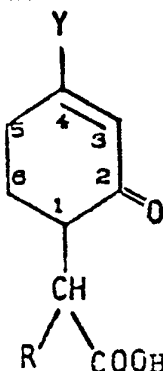


(V)

worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, und/oder eine Verbindung der Formel VI:



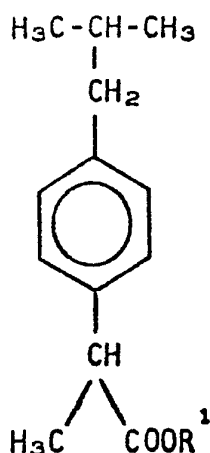
worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel II:



worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, hydrolysiert und anschliessend diese erhaltene Verbindung der Formel II nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Carbonsäure der Formel I und gegebenenfalls dann das Endprodukt ins Alkalisalz überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich das 2-Aryl-C₂-bis-C₆-Alkansäure und/oder deren Ester der Formel I enthaltende Reaktionsgemisch zur Bildung des 2-Aryl-C₂-bis-C₆-Alkanoatalkalimetallsalzes einer Behandlung mit einem wässrigen hydrolysierenden alkalimetallhaltigen Base unterwirft, und dass man zur Ausfällung des Alkalimetallsalzes aus der flüssigen Phase der Alkalimetall-2-aryl-C₂-bis-C₆-alkanoatsalzphase gegebenenfalls Aceton zusetzt.

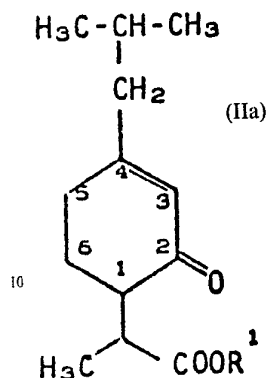
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, ihrer C₁-C₆-Alkylester oder von Mischungen hiervon der Formel Ia:



worin:

R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Mischung mit mindestens einer Verbindung der Formeln IIa und IIIa:

(VI)



und

15

(II)

worin R¹ die angegebene Bedeutung besitzt, und einer Sulfonsäure oder Phosphonsäure mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einem nicht-polaren, organischen, flüssigen Lösungsmittel, das am Kp. des Lösungsmittels im Reaktionsgemisch mit Wasser ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Ibuprofenverbindung der Formel Ia ausreichend lange Zeit auf eine Temperatur von 100 bis 130°C erhitzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich nach dem Erhitzen eine zur Hydratisierung der Sulfonsäure im Reaktionsgemisch ausreichende Menge Wasser zusetzt, um eine Trennung der hydratisierten Sulfonsäure von der flüssigen Phase des Gemischs zu bewerkstelligen.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich das das Ibuprofenprodukt enthaltende Reaktionsgemisch zur Bildung von Ibuprofenalkalimetallsalzen einer Behandlung mit einer wässrigen Alkalimetallhydroxid-, -carbonat- oder -bicarbonatlösung unterwirft.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich einer aus einer wässrigen Alkalimetallibuprofensalzlösung bestehenden Phase eine zur Ausfällung des Alkalimetallibuprofensalzes aus der flüssigen Phase ausreichende Menge Aceton zusetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Reaktionsgemisch eine zur Bildung der Ibuprofenverbindung ausreichend lange Zeit in Toluol auf Rückflusstemperatur erhitzt.

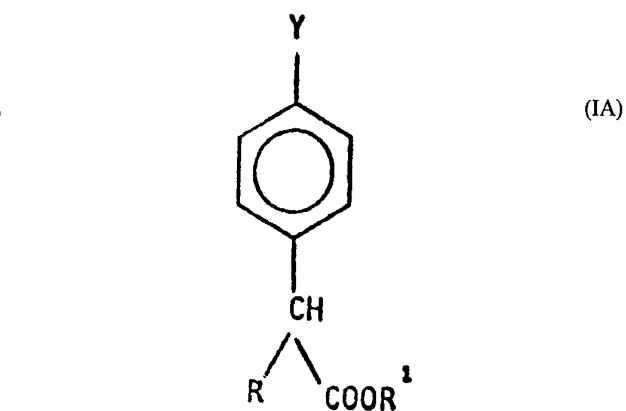
10. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Sulfonsäure p-Toluolsulfonsäure verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel Ia:

50

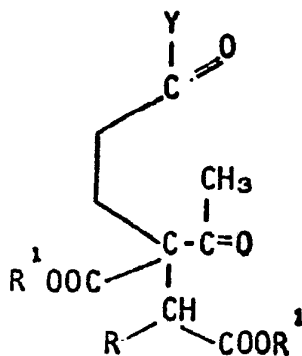
55

60

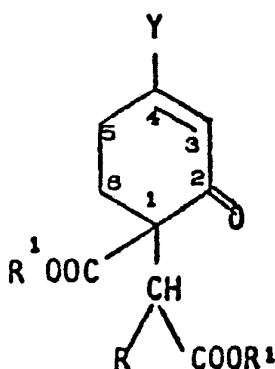


worin:

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, R einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R¹ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IVA:

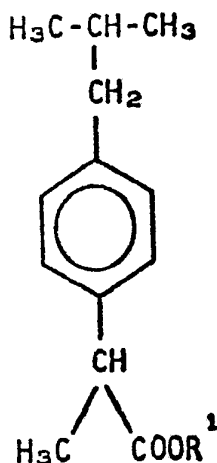


worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel IIIA:



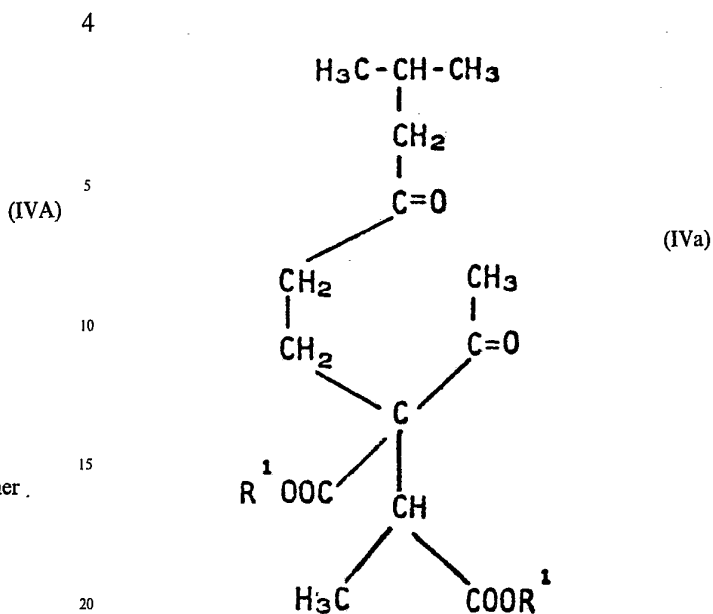
worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert und anschliessend diese erhaltene Verbindung der Formel IIIA mit einer Sulfonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einem nicht-polaren, organischen flüssigen Verdünnungsmittel, das mit Wasser in dem erhitzten Reaktionsgemisch ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Verbindung der Formel IA ausreichend lange Zeit auf eine Temperatur von 100 bis 130°C erhitzt und dabei das Wasser aus dem Gemisch entfernt.

12. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 2-(4-Iso-butylphenyl)propionsäure, ihrer C₁-C₆-Alkylester oder von Mischungen hiervon der Formel Ia:

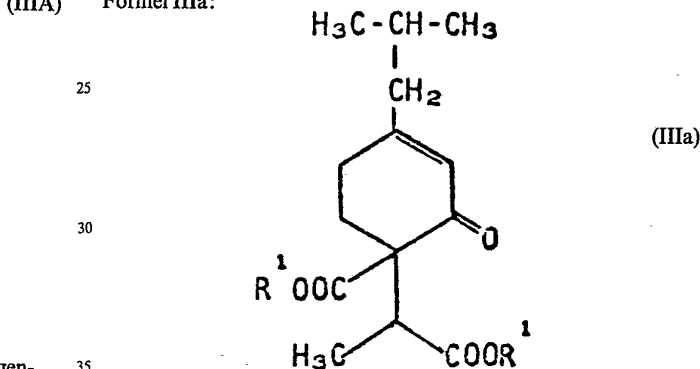


worin:

R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IVa:



worin R¹ die angegebene Bedeutung besitzt, zu einer Verbindung der Formel IIIa:



worin R¹ die angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert und anschliessend diese erhaltene Verbindung der Formel IIIa mit einer Sulfonsäure oder Phosphonsäure mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einem nicht-polaren, organischen, flüssigen Lösungsmittel, das am Siedepunkt des Lösungsmittels im Reaktionsgemisch mit Wasser ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Ibuprofenverbindung der Formel Ia ausreichend lange Zeit auf eine Temperatur von 100 bis 130°C erhitzt und dabei das Wasser aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Reaktionsgemisch zur Bildung der Alkalimetallsalze mit einer wässrigen hydrolysierenden alkalimetallhaltigen Base behandelt und gegebenenfalls zur Ausfällung des Salzes aus der flüssigen Phase dieser Aceton zusetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich nach dem Erhitzen eine zur Hydratisierung der Sulfonsäure im Reaktionsgemisch ausreichende Menge Wasser zusetzt, um eine Trennung der hydratisierten Sulfonsäure von der flüssigen Phase des Gemischs zu bewerkstelligen.

15. Verfahren nach Ansprüchen 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltenes Ibuprofenalkalimetallsalz mit einer zur Umwandlung des Ibuprofenalkalimetallsalzes zu der Säure Ibuprofen ausreichend starken Säure ansäuert.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man das Reaktionsgemisch eine zur Bildung der Ibuprofenverbindung ausreichend lange Zeit in Toluol auf Rückflusstemperatur erhitzt.

17. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Sulfonsäure p-Toluolsulfonsäure verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft verschiedene Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäss herstellbaren Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren als entzündungshemmende bzw. entzündungswidrige und analgetisch und antipyretisch wirksame Arzneimittel. Vorzugsweise wird die als Ibuprofen bekannte 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure hergestellt.

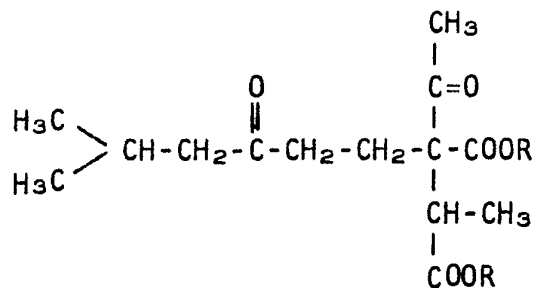
Von einer Reihe von Arylalkancarbonsäuren ist bekannt, dass sie wirksame entzündungshemmende bzw. entzündungswidrige und analgetisch, antipyretisch und antithrombotisch wirksame Arzneimittel darstellen. Einige der besser bekannten Verbindungen aus dieser Arzneimittelreihe sind die 2-Arylpropionsäurederivate, wie Fenoprofen, d.h. 2-(3-Phenoxyphenyl)propionsäure und verwandte Verbindungen (vgl. US-PS No. 3600437), Ibuprofen, nämlich 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure und verwandte Verbindungen (vgl. US-PS Nr. 3385886), und Naproxen, nämlich 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure und verwandte Verbindungen (vgl. BE-PS Nr. 747812). Darüber hinaus ist auch noch eine Reihe anderer 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäureverbindungen in der medizinischen, pharmazeutischen und landwirtschaftlichen Literatur und in der Patentliteratur beschrieben (vgl. beispielsweise US-PS Nr. 3624142 und 3793457; diese Patentschriften beschreiben einige fluorsubstituierte Biphenylalkancarbonsäuren).

Somit gibt es also die verschiedensten 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren und die verschiedensten Verwendungszwecke hierfür. Zweifellos werden auch noch weitere derartige Verbindungen und Verwendungszwecke hierfür aufgefunden und beschrieben werden.

Die genannten Patentschriften beschreiben auch eine Reihe von Verfahrensvarianten zur Herstellung brauchbarer 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren. Einige der bekannten Verfahren krankten jedoch an einer Reihe von Nachteilen. So verwenden sie beispielsweise kostspielige Ausgangsmaterialien, führen zur Bildung gefährlicher Nebenprodukte oder führen zur Bildung unerwünschter und grosser Mengen an Nebenprodukten, deren Zerstörung oder Beseitigung oder Vermeidung grössere eigene Kosten erfordern. Dies führt dazu, dass weitere chemische Verfahren zur besseren und wirtschaftlicheren Herstellung brauchbarer 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren, insbesondere von 2-Arylpropionsäuren, ausprobiert und neu entwickelt werden.

Bei den meisten Verfahren bedient man sich als Reaktionsteilnehmer Verbindungen mit einem aromatischen Ringbestandteil. So gibt es beispielsweise Verfahren zur Herstellung der 2-(substituiertes Phenyl)propionsäuren a) aus aromatischen Glycidonitrilen (vgl. argentinische Patentschriften Nrn 198097 und 198595), b) aus aromatischen Glycidylestern (vgl. DT-OS Nr. 2404159) und c) aus aromatischen Alkylcyaniden. Es ist auch noch eine Reihe weiterer Verfahrensvarianten bekannt. Sämtliche derartige Verfahrensvarianten verwenden Reaktionsteilnehmer mit aromatischen Bestandteilen (vgl. beispielsweise US-PS Nr. 3600437).

Aus der BE-PS Nr. 820267 ist ein Verfahren zur Herstellung von p-Isobutylhydratropsäure, auch als 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure (Ibuprofen) bezeichnet, bekannt geworden, bei dessen Durchführung eine aliphatische Verbindung der Formel:



worin jeder Rest R für einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, mit einer starken Säurelösung bei einer Temperatur von 200 bis 240°C oder in trockenem Zustand mit einem starken Säuresalz und einer organischen Base 30 min bis 3 h lang behandelt wird. Aus der

BE-PS Nr. 820267 ist es auch bekannt, dass die darin beschriebene Verbindung der Formel II vor der Säurebehandlung nicht isoliert zu werden braucht, dass sie vielmehr in Rohproduktform durch Umsetzen des Vinylisobutylketons mit Alkyl- α -acetyl- α -methylsuccinat oder durch Umsetzen eines Acetoessigsäureesters mit einem Alkyl- α -halogenpropionat und anschliessend mit dem Vinylisobutylketon gewonnen werden kann.

In der BE-PS Nr. 820267 ist ferner auf bekannte Verfahren und frühere Patente, z.B. die GB-PS Nr. 1265800, verwiesen. In letzterer ist die Herstellung eines Methyl- oder Äthyl-2-(4-isobutyl-2-oxocyclohex-3-enyl)propionats in nicht näher angegebener Ausbeute beschrieben. In der BE-PS Nr. 820267 heisst es, dass man bei Wiederholung der in der GB-PS Nr. 1265800 beschriebenen Versuche Ausbeuten von weniger als 5% erhalten hat. Daraus wird der Schluss gezogen, dass das aus der GB-PS Nr. 1265800 bekannte Verfahren zur Herstellung von p-Isobutylhydratropsäure (Ibuprofen) industriell nicht durchführbar ist. In der BE-PS Nr. 820267 ist weiter ausgeführt, dass die Vorteile des darin beschriebenen Verfahrens zur Herstellung von 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)-propionsäurezwischenprodukt darin bestehen, dass keine kostspieligen und gefährlichen Reagentien, z.B. Silbernitrat bzw. Cyanidionen, benötigt werden. Das aus der genannten belgischen Patentschrift bekannte Verfahren zur Herstellung von Ibuprofen aus 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure basiert auf der Aromatisierung, die beim Erhitzen eines Dialkyl- α -acetyl- α -(5-methyl-3-oxo)hexyl]- α' -methylsuccinats auf Temperaturen von etwa 200 bis 240°C mit einer starken Säure stattfindet. Bei der Durchführung des aus der belgischen Patentschrift bekannten Verfahrens sind Temperaturen oberhalb 200°C erforderlich.

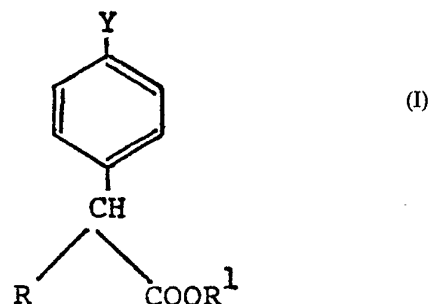
Auch bei der Durchführung des aus der GB-PS Nr. 1265800 bekannten Verfahren muss man auf Temperaturen oberhalb 200°C erhitzen. Darüber hinaus wird mit korrodierenden Substanzen gearbeitet.

Der Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, ein verfahrenstechnisch einfaches Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren zu schaffen, das die gewünschten Verbindungen in hoher Ausbeute liefert, nicht mit polymerisierbaren Zwischenprodukten und korrodierenden Substanzen arbeitet und die Anwendung hoher Temperaturen vermeidet.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass sich die gestellte Aufgabe über neue Butenolid-Zwischenprodukte lösen lässt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäuren und deren Estern der Formel (I) durch Erhitzen einer Mischung mit mindestens einer Verbindung, bestehend aus (A) einer 2-(substituierten 2-Oxo-3-cyclohexenyl)-C₂-bis-C₆-alkansäure oder eines Esters hiervon der Formel (II), einer Bernsteinsäure oder einem Estervorläufer hiervon der Formel (III), einer α -Acetyl- α -(substituiertes-3-oxopropyl)bernsteinsäure oder eines Esterderivats der Formel (IV) oder einer Butenolidverbindung der Formel (V) bzw. (VI), in Gegenwart einer Sulfonsäure oder Phosphonsäure auf eine Temperatur von 75 bis 130°C bis zur Bildung der 2-Aryl-C₂-bis-C₆-alkansäure oder einem Ester oder einer Mischung hiervon, wobei Vorkehrungen getroffen sind, dass während des Erhitzungsvorgangs aus dem Gemisch Wasser entfernt wird.

Das erste erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel I:



oder deren Alkalisalzen, worin:

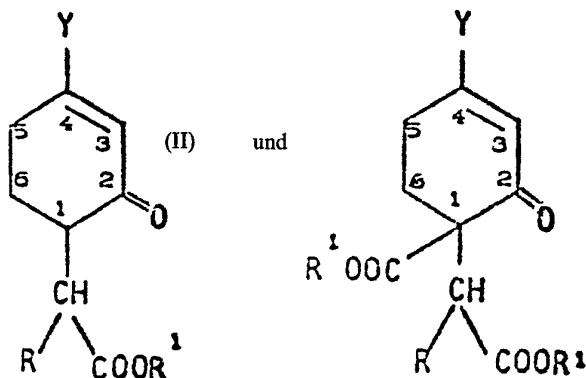
R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten,

ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Mischung aus

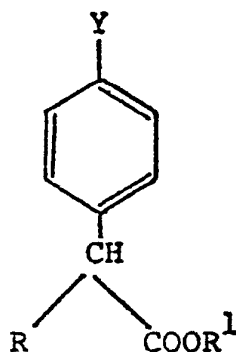
(A) mindestens einer Verbindung der Formeln II und III:



worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, und

(B) einer Sulfonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einer Phosphonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einer nicht-polaren organischen Flüssigkeit, die mit Wasser in der erhitzten Mischung ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Verbindung der Formel I ausreichende Zeit lang auf eine Temperatur von 75 bis 130°C erhitzt, wobei dafür Vorsorge getroffen ist, dass aus dem Reaktionsgemisch während des Erhitzens das gebildete Wasser entfernt wird.

Das zweite erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren und/oder Carbonsäureestern der Formel I:

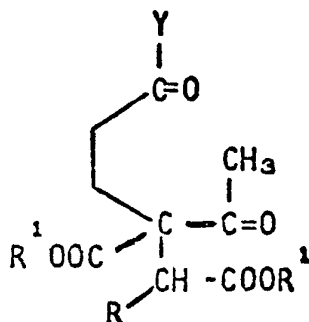


worin:

R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

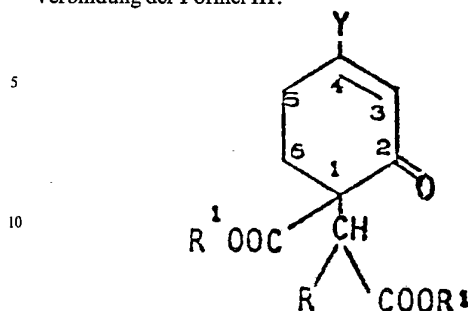
R¹ ein Wasserstoffatom bzw. einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten, oder der Alkalisalze der Carbonsäuren der Formel I, ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV:



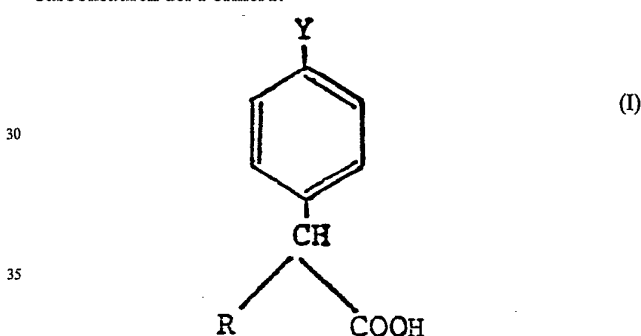
6

worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel III:



(III) 15 worin R, R¹ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert und anschließend diese erhaltene Verbindung der Formel III mit einer Sulfonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einer nicht-polaren organischen Flüssigkeit, die mit Wasser in der erhitzten Mischung ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Verbindung der Formel I ausreichende Zeit lang auf eine Temperatur von 75 bis 130°C erhitzt, wobei dafür Vorsorge getroffen ist, dass aus dem Reaktionsgemisch während des Erhitzens das gebildete Wasser entfernt wird.

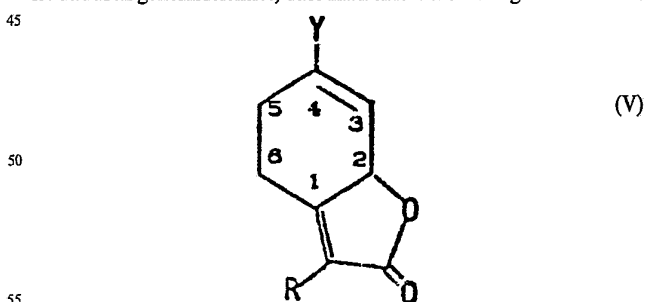
Das dritte erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der Formel I:



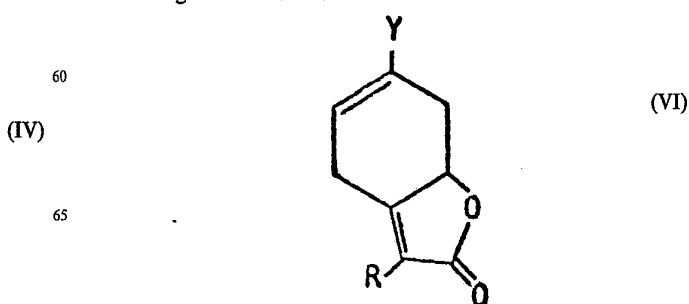
worin:

(I) 40 R ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

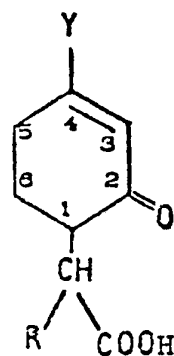
Y einen Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten, oder deren Alkalisalzen ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V:



worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, und/oder eine Verbindung der Formel VI:



worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel II:



worin R und Y die angegebene Bedeutung besitzen, hydrolysiert und anschliessend diese erhaltene Verbindung der Formel II mit einer Sulfonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einer Phosphonsäure mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen in einer nicht-polaren organischen Flüssigkeit, die mit Wasser in der erhitzten Mischung ein Azeotrop bildet, eine zur Bildung einer Verbindung der Formel I ausreichende Zeit lang auf eine Temperatur von 75 bis 130°C erhitzt, wobei dafür Vorsorge getroffen ist, dass aus dem Reaktionsgemisch während des Erhitzens das gebildete Wasser entfernt wird.

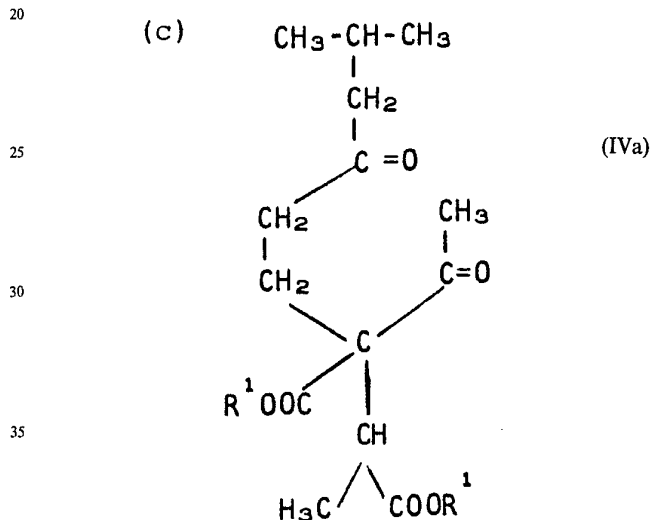
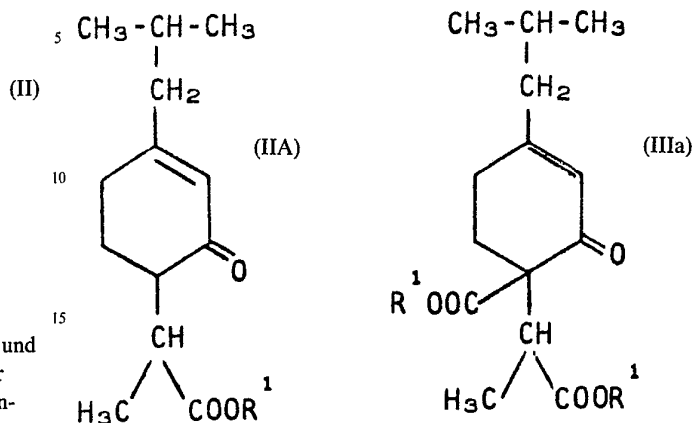
Die Verbindungen der Formel V und VI sind neu.

Das Erhitzen des die Reaktionsteilnehmer (A) und (B) enthaltenen Reaktionsgemischs kann in unverdünnter Form, d.h. ohne Zusatz eines flüssigen Verdünnungs- oder Lösungsmittels, vorgenommen werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Umsetzung im Hinblick auf höhere Ausbeuten wirksamer abläuft, wenn das Reaktionsgemisch mit einer nicht-polaren organischen Flüssigkeit, die in dem erhitzten Reaktionsgemisch mit Wasser ein Azeotrop bildet, verdünnt wird.

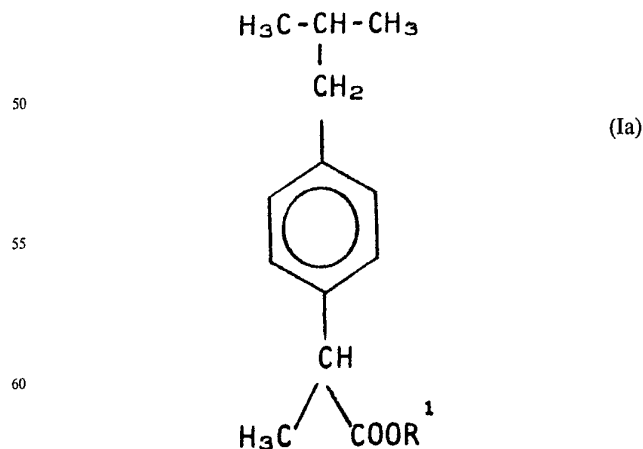
Es hat sich gezeigt, dass das Reaktionsprodukt der Formel I aus der Ausgangsverbindung II, III oder IV in seiner Esterform bei dem geschilderten Erhitzen in der Regel aus einer Mischung aus der 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäure und dem entsprechenden Ester besteht, so dass derartige Mischungen in die Definition des Restes R¹ eingeschlossen sind. Dieses Säure/Estergemisch kann jedoch danach zur Entfernung der Esterreste und zur Bildung der Salzform des Reaktionsprodukts der Formel I mit einer hydrolysierenden Base behandelt werden. Die freie Säureform des Reaktionsprodukts der Formel I lässt sich normalerweise in üblicher bekannter Weise aus der Salzform wieder herstellen.

Im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung können sämtliche leicht verfügbare Sulfon- oder Phosphonsäuren zum Einsatz gelangen. In der Praxis sind jedoch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten derartige Säuren mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen im organischen Rest dieser Säuren von primärem Interesse. Bevorzugt werden Sulfon- und Phosphonsäuren, die in dem nicht-polaren, organischen, flüssigen Verdünnungsmittel für die Reaktionsteilnehmer löslich sind. Beispiele für verwendbare Säuren sind die C₁- bis C₁₂-Alkansulfonsäuren, C₁- bis C₁₂-Alkanphosphonsäuren, C₆- bis C₁₂-Aryl- und C₇- bis C₁₂-Alkarylsulfon- und -phosphonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Dodecansulfonsäure, Phenylsulfonsäure oder vorzugsweise p-Toluolsulfonsäure, bzw. Methylphosphonsäure, Äthanphosphonsäure, Dodecylphosphonsäure, Phenylphosphonsäure, p-Tolylphosphonsäure und dergleichen. Diese Säuren können auch in der hydratisierten Form zum Einsatz gelangen. Wenn nach dem Verfahren gemäss der Erfindung Ibuprofen in Toluol hergestellt werden soll, ist p-Toluolsulfonsäuremonohydrat die Sulfonsäure der Wahl. Es hat sich gezeigt, dass auch Phenylphosphonsäure sehr gut geeignet ist, weswegen diese Phosphonsäure die bevorzugte Phosphonsäure darstellt. Es wurde beispielsweise auch noch mit anderen schwefel- und phosphorhaltigen Säuren, z.B. ortho-Phosphorsäure und Schwefelsäure, gearbeitet, hierbei wurden jedoch nicht annähernd so gute Ergebnisse erzielt wie mit Sulfon- und Phosphonsäuren.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahren gemäss der Erfindung wird Ibuprofen durch Erhitzen einer Mischung aus (A) mindestens einer Verbindung der Formeln IIA, IIIa und IVa:



worin R¹ in der jeweiligen Charge für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Mischung hiervon steht, und (B) einer, bezogen auf die Gesamtmenge an Ausgangsmaterialien der Formeln IIA, IIIa und IVa, praktisch äquimolaren Menge p-Toluolsulfonsäure oder ihres Hydrats oder Phenylphosphonsäure eine zur Bildung einer Ibuprofenverbindung der Formel:



worin R¹ die angegebene Bedeutung besitzt, ausreichende Zeit lang in einem nicht-polaren, organischen, flüssigen Lösungs- oder Verdünnungsmittel, das mit Wasser, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur in einem toluolhaltigen Verdünnungsmittel (110°C), ein Azeotrop bildet, auf eine Temperatur von 100 bis 130°C erhitzt.

Bei der Durchführung der bevorzugten Ausführungsform der Verfahren gemäss der Erfindung erfolgt nach dem Erhitzen ein Wasserzusatz in einer zur Hydratisierung der p-Toluolsulfonsäure ausreichenden Menge, um auf diese Weise die hydratisierte Säure von der flüssigen Phase des Gemischs zu trennen. Das das Rohibuprofenprodukt enthaltende Reaktionsgemisch kann dann mit einem Alkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat in Form einer wässrigen Lösung behandelt werden, um das Ibuprofenalkalimetallsalz herzustellen. In dieser Stufe kann an sich jede basische Alkalimetallverbindung zum Einsatz gelangen. In der Praxis arbeitet man jedoch aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten lediglich mit Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, -bicarbonat oder -carbonat.

Im Rahmen einer zusätzlichen Ausführungsform der erfindungsgemässen Verfahren hat es sich beispielsweise gezeigt, dass sich durch Zusatz von Aceton oder eines äquivalenten Ketons, vorzugsweise aber von Aceton, zu wässrigem Alkalimetallibuprofen oder einer sonstigen 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkanoatsalzlösung in höchst wirksamer Weise das Alkalimetallibuprofensalz aus der flüssigen Phase ausfällen lässt. Diese Eigenschaft von Aceton in diesen Mischungen bietet normalerweise eine einfache und wirksame Möglichkeit zur Abtrennung des Ibuprofens oder einer sonstigen 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkancarbonsäure in Salzform vom Reaktionsgemisch. Die Acetonmenge kann aus einer beliebigen, das Salz zur Ausfällung bringenden Acetonmenge bestehen. Je nach den Rührbedingungen und der zur Abtrennung des Salzes zur Verfügung stehenden Zeit kann die Acetonmenge von äquimolaren Mengen, bezogen auf den Salzgehalt des Gemischs, bis zu Volumenüberschüssen an Aceton, bezogen auf die wässrigen Phasen, reichen.

Das Rohalkalimetallibuprofen- oder sonstige 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkanoatsalz kann dann durch Ansäuern mit einer zur Umwandlung des Ibuprofen- oder sonstigen 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkanoatsalzes in die jeweilige freie Säureform ausreichend starken Säure in die entsprechende (freie) Säure überführt werden. Danach wird gewöhnlich extrahiert, getrocknet und eingedampft. So kann beispielsweise das Ibuprofen- oder sonstige 2-Aryl-C₂- bis -C₆-Alkanoatalkalimetallsalz in wässrigem Medium mit einer wirtschaftlich verwendbaren Mineralsäure, z.B. 6n-Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, angesäuert und dadurch in die Form der freien Säure überführt werden. Danach wird üblicherweise das Reaktionsgemisch ein- oder mehrmals mit einem nicht-polaren, organische, flüssigen Lösungsmittel, z.B. Skellysolve B, extrahiert. Die die jeweilige Säure enthaltenden vereinigten organischen Phasen lassen sich im allgemeinen von der wässrigen Phase abtrennen und über einem chemischen Trocknungsmittel, z.B. Natriumsulfat, trocknen. Danach werden sie normalerweise eingedampft, wobei als Verdampfungsrückstand das kristalline Ibuprofen oder die sonstige kristalline Säure zurückbleibt. Der Verdampfungsrückstand kann dann gesammelt und in die endgültige Zubereitungsform, z.B. eine pharmazeutische oder landwirtschaftliche Zubereitung, überführt werden.

Wie durch die genannten Ausgangsmaterialien bereits angedeutet, werden dem Fachmann durch die Erfindung bei niedriger Temperatur durchführbare und normalerweise mit hohen Ausbeuten arbeitende Verfahren zur Herstellung von Ibuprofen und verwandten 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäuren aus α -Acetylsuccinatesterderivaten der Formel IV an die Hand gegeben. Solche als Ausgangsmaterialien verwendbare α -Acetylsuccinatesterderivate erhält man beispielsweise durch Michael-Kondensationsreaktion analog zu den in der GB-PS Nr. 1265800 geschilderten Massnahmen. Somit ist es im allgemeinen nicht erforderlich, die 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)-C₂- bis -C₆-alkansäuren oder deren Ester der Formel II zu isolieren und die Verfahren gemäss der Erfindung mit diesen isolierten Verbindungen getrennt zu beginnen. Solche Verbindungen der Formel II bilden sich im Rahmen des Verfahrens gemäss der Erfindung in situ, wenn man mit einem die α -Acetylsuccinatester der Formel IV enthaltenden Reaktionsgemisch beginnt.

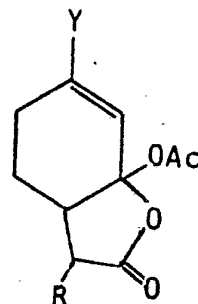
Während des Erhitzens im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung lassen sich die Bildung von Wasser, eine Esterhydrolyse

und eine Decarboxylierung feststellen. Das Wasser lässt sich kontinuierlich entfernen, indem man am Reaktionsgefäss beispielsweise eine Dean-Stark-Falle oder eine äquivalente Vorrichtung anbringt. Gegebenenfalls kann das Reaktionsgemisch von Rückfluss auf teilweisen Destillatabzug geschaltet oder durch Molekularsiebe, beispielsweise 4A-Molekularsiebe, die sowohl Wasser als auch Alkohol absorbieren, destilliert werden. Wegen der wirksamen Azeotrop-Bildung aus Toluol/Äthanol/Wasser (etwa 57/37/12 Volumenanteile), wird bei Herstellung von Ibuprofen als nicht-polares Verdünnungsmittel vorzugsweise Toluol verwendet. Die Entfernung von Alkohol und Wasser verschiebt im allgemeinen das Gleichgewicht eines ein beliebiges α -Acetylsuccinatderivat der Formel IV enthaltenden Reaktionsgemischs in Richtung auf die Bildung einer 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure der Formel (II). Beim weiteren Erhitzen (auf Rückflusstemperatur) des Reaktionsgemischs unter Bedingungen, bei denen Wasser abgetrennt wird, beispielsweise mittels einer an das Reaktionsgefäss angebrachten Dean-Stark-Falle, geht die 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure in die Butenolide der Formel V und VI über. Diese aromatisieren mit verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten zu der 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäure oder deren Ester der Formel I.

Es hat sich ferner gezeigt, dass im Rahmen der Verfahren der Erfindung Butenolidderivatverbindungen der Formeln V und VI entstehen. Diese Butenolidverbindungen können gegebenenfalls isoliert werden. Sie brauchen jedoch nicht isoliert zu werden, da sie sich im Rahmen der erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäuren oder von deren Estern der Formel I als brauchbare chemische Zwischenprodukte erwiesen haben. Bevorzugte Beispiele für solche Verbindungen der Formeln V und VI sind solche, bei denen Y für einen Isobutylrest steht und R einen Methylrest darstellt.

Diese bevorzugten Butenolidzwischenprodukte der Formeln V und VI eignen sich gewöhnlich als Zwischenprodukte bei der Herstellung der bekannten Arzneimittel Ibuprofen und Naproxen [2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure] im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung.

Gegebenenfalls können die Verfahrensbedingungen derart eingestellt werden, dass grössere Mengen an den Butenolidzwischenprodukten der Formeln V und VI anfallen. So können beispielsweise die 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)alkansäuren oder deren Ester der Formel II enthaltenden Reaktionsmischungen mit lediglich katalytischen Mengen, beispielsweise 1 bis 10% Sulfon- oder Phosphonsäure in einem nicht-polaren, ein Azeotrop bildenden Lösungsmittel zu einem Gemisch mit vornehmlich Butenolid der Formel VI und einer untergeordneten Menge an Butenolid der Formel V umgesetzt werden. Die Behandlung der 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)alkancarbonsäure der Formel II mit Essigsäureanhydrid alleine oder in Gegenwart eines basischen Säurefängers, der die Reaktionsteilnehmer nicht zerstört, beispielsweise mit Kaliumcarbonat oder Pyridin, bei Raumtemperatur während einer zur Bildung des instabilen Zwischenprodukts der Formel:



(XI)

worin X und R die angegebene Bedeutung besitzen, und anschliessendes Erhitzen des erhaltenen Gemischs auf eine Temperatur von 75 bis 110°C liefern ein Reaktionsgemisch, in dem die Butenolidzwischenprodukte vornehmlich aus solchen der Formel V und untergeordneten Mengen an solchen der Formel VI bestehen.

Bei der Behandlung dieser Butenolide mit einer Mineralsäure, z.B. Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, in Essigsäure kommt es zu einer Aromatisierung der Butenolide zu der entsprechenden 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäure der Formel I. Bei der Behandlung des Butenolids der Formel VI mit beispielsweise p-Toluolsulfonsäure entsprechend den erfindungsgemässen Verfahrensmassnahmen geht diese in die 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäure der Formel I über.

Obwohl die Ausführungsbeispiele grösstenteils ein Verfahren zur Herstellung des bevorzugten Produkts Ibuprofen beschreiben, lassen sich die Verfahren gemäss der Erfindung auch zur Gewinnung anderer wichtiger 2-Aryl-C₂- bis -C₆-alkansäuren durchführen.

Während des Erhitzens wird das Wasser im Reaktionsgemisch üblicherweise auf übliche chemische, physikalische oder mechanische Weise entfernt. Zur Gewährleistung einer vollständigen wirksamen Umsetzung wird die Sulfon- oder Phosphonsäure vorzugsweise in etwa äquimolarer Menge, bezogen auf das tatsächlich oder theoretisch im Reaktionsgemisch enthaltene Ausgangsmaterial (A), zum Einsatz gebracht. Allerdings sind derartige stöchiometrische Mengen Sulfon- oder Phosphonsäure gewöhnlich nicht erforderlich. Es ist so, dass die bevorzugte Sulfon- oder Phosphonsäure zur Wiederverwendung im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung im wesentlichen quantitativ wiedergewonnen werden kann, so dass die Wirtschaftlichkeit der Verfahren gemäss der Erfindung nicht von der verwendeten Sulfon- oder Phosphonsäuremenge abhängt.

Im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung können sämtliche nicht-polaren, organischen, flüssigen Verdünnungsmittel, die stabil sind und vorzugsweise die Reaktionsteilnehmer bei den angewandten Temperaturen lösen, verwendet werden. Vorzugsweise sollen die organischen Flüssigkeiten auch in dem einzuhaltenden Temperaturbereich siedend und mit Wasser und irgendwelchen Alkoholen, das bzw. die während des Erhitzens gebildet wird (werden), ein Azeotrop bilden. Bei der Herstellung von Ibuprofen ist Toluol das bevorzugte Lösungsmittel. Es können jedoch auch noch andere organische Flüssigkeiten, z.B. Xylol, Mesitylen, Heptan, Octan und handelsübliche Gemische solcher organischer Flüssigkeiten mit Siedepunkten innerhalb des im Rahmen der Verfahren gemäss der Erfindung einzuhaltenden Erhitzungsbereichs, z.B. Skellysolve C und D, verwendet werden. Ferner können auch Mischungen organischer Flüssigkeiten, die polare Bestandteile sowie einen oder mehrere der genannten, nicht-polaren Bestandteile enthalten und Siedepunkte innerhalb des Erhitzungsbereichs aufweisen, verwendet werden.

Zur Entfernung oder Inaktivierung des im Reaktionsgemisch enthaltenen Wassers während des Erhitzens kann man sich üblicher bekannter chemischer und/oder physikalischer Massnahmen bedienen.

Die besten Ausbeuten an 2-(Aryl)-C₂- bis -C₆-alkansäuren oder deren Estern der Formel I erhält man normalerweise, wenn das Reaktionsgemisch eine Flüssigkeit oder ein Flüssigkeitsgemisch enthält, die bzw. das mit Wasser ein Azeotrop bildet und in Form des wasserhaltigen Azeotrops während des Erhitzungsvorgangs aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Es gibt in der Regel zahlreiche chemische Verbindungen, die binäre oder tertiäre wasserhaltige Azeotrope mit Siedepunkten, die zum Abdestillieren während des Erhitzens ausreichen, bilden. Solche chemischen Verbindungen sind beispielsweise C₅- bis C₈-Alkane und aromatische C₆- bis C₈-Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere solche mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Chlor- oder Bromatomen, Äther, Ester, organische Säuren, Ketone, Aldehyde und dergleichen [vgl. beispielsweise «Handbook of Chemistry», herausgegeben von N.A. Lange, 9. Ausgabe (1956), Verlag Handbook Publishers, Inc. Sandusky, Ohio, Seiten 1484 bis 1486 und 1493 sowie Chemical Rubber Co., «Handbook of Chemistry and Physics», 45. Ausgabe, Seiten D-1 bis C-18 (1964 bis 1965)]. Vorzugsweise sollte die zur Bildung eines wasserhaltigen Azeotrops im Reaktionsgemisch fähige Flüssigkeit aus einer leicht verfügbaren, preisgünstigen, inerten organischen Flüssigkeit, die gegebenenfalls auch ein Lösungsmittel für das Reaktionsgemisch darstellt, bestehen. Beispiele für geeignete Wasserazeotrop liefernde Flüssigkeiten, die

schwerer sind als Wasser und zum Einsatz gelangen können, sind 1,2-Dichloräthan, Chloroform, Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff. Beispiele für geeignete Wasserazeotrop liefernde Flüssigkeiten, die leichter sind als Wasser und zum Einsatz gelangen können, sind Benzol, Toluol, Xylol, Pentan, Hexan, Heptan und dergleichen.

Es hat sich beispielsweise gezeigt, dass sich die 2-(substituiertes-2-Oxo-3-cyclohexenyl)-C₂- bis -C₆-alkansäuren der Formel II zu den entsprechenden 2-(Aryl)-C₂- bis -C₆-alkansäuren der Formel I umwandeln lassen, indem man sie zusatzfrei in aufgeschmolzenem p-Toluolsulfonsäuremonohydrat oder einer äquivalenten Sulfon- oder Phosphonsäure 5 bis 20 h lang auf eine Temperatur von etwa 120°C erhitzt. Die Ausbeute an der gewünschten 2-(Aryl)-C₂- bis -C₆-alkansäure ist normalerweise jedoch nicht so hoch wie bei Verwendung eines Lösungsmittels für das Reaktionsgemisch.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Beispiel 1 (Verwendung von Toluol als Lösungsmittel):

Ein 10 ml fassender Kolben wird mit etwa 1,01 g ($4,52 \times 10^{-3}$ mol) kristalliner 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure, 0,8596 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ($4,52 \times 10^{-3}$ mol) und 5 ml Toluol beschickt.

Danach wird der Kolben unter Stickstoffatmosphäre mit einer Dean-Stark-Falle und einem Kühler versehen, worauf der Kolben samt Inhalt in einem Ölbad auf Rückflusstemperatur (Kp. von Toluol: 110°C) erhitzt wird. Das Wasser sammelt sich hierbei in der Dean-Stark-Falle.

Nach insgesamt etwa 1 h und 20 min zeigt eine dünnschichtchromatographische Analyse eines Teils des Reaktionsgemischs, dass nahezu die gesamte 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure verbraucht ist. Nun wird das Reaktionsgemisch weitere 4,5 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt, um eine vollständige Umsetzung sicherzustellen. Die Gesamtreaktionsdauer beträgt etwa 6 h. Schliesslich wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Eine dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemischs zeigt, dass die Umsetzung vollständig ist.

Zur Reindarstellung des Ibuprofenprodukts aus dem Reaktionsgemisch werden der Kolben samt Inhalt wie folgt behandelt:

In den das Reaktionsgemisch enthaltenden Kolben werden etwa 50 µl Wasser eingetragen, wobei das p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ausfällt. Danach wird das Gemisch in einem Eisbad gekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Toluol gewaschen, worauf das Filtrat und die Toluolwaschflüssigkeit miteinander vereinigt werden.

Das Ibuprofen wird aus dem Toluolgemisch durch Extrahieren der Toluolphase mit 0,2062 g Natriumhydroxid (1,805 g = $4,52 \times 10^{-3}$ mol) in etwa 20 ml Wasser gewonnen. Die Toluolphase wird noch ein zweites Mal mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen basischen Fraktionen werden zur Entfernung sämtlicher Neutralstoffe (organischer löslicher Substanzen) mit Skellysolve B rückextrahiert. Die vereinigten Skellysolve-B- und Toluolfractionen werden miteinander kombiniert, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich eingedampft, wobei 89,3 mg (96%ige Ausbeute) eines goldfarbenen Verdampfungsrückstandes anfallen.

Die wässrige basische Fraktion mit dem Natriumbuprofensalz wird mit 6n-Schwefelsäure angesäuert, dann mit Natriumchlorid versetzt und schliesslich zweimal mit Skellysolve B extrahiert, wobei die Ibuprofensäure in das Extraktionsmittel übergeht. Die Skellysolve-B-Phase wird schliesslich über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei in 93,2%iger Ausbeute 867,7 mg Ibuprofen erhalten werden. Dieses zeigt, durch Gas/Flüssigkeitschromatographie bestimmt, eine 99,9%ige Reinheit.

0,7895 g des erhaltenen Ibuprofens werden erneut in 3 ml heisser Skellysolve B gelöst. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Ibuprofen aus. Es wird 0,6982 g weissen kristallinen Ibuprofens eines Fp. von 74,5 bis 75°C erhalten.

Beispiel 2 (Verwendung von aufgeschmolzener p-Toluolsulfonsäure):

0,9756 g 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure ($4,265 \times 10^{-3}$ mol) und 1,0046 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (Fp.: 104 bis 106°C) werden unter Stickstoff in einen 15 ml fassenden Kolben, der mit einem Kühler und einem Magnetrührerstäbchen versehen war, eingetragen. Danach wird der Kolben samt Inhalt in einem Ölbad insgesamt 14 h lang erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 0,2009 g p-Toluolsulfonsäure wird mit dem Erhitzen fortgefahren, bis eine Gesamterhitzungsdauer von 23 h erreicht ist.

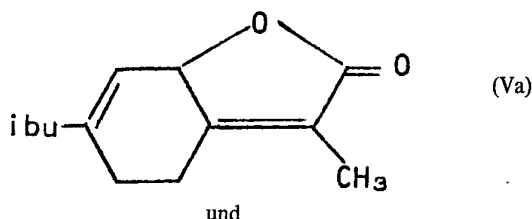
Das erhaltene Reaktionsgemisch wird nun in Toluol gelöst, wobei Kristalle von p-Toluolsulfonsäure ausfallen. Diese werden nach Zugabe von 1 Moläquivalent Wasser abfiltriert. Nun wird die Toluolphase mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich eingedampft, wobei 0,0739 g (8,2% der theoretischen Ibuprofenausbeute) eines braunen Öls erhalten wird.

Die wässrige Natriumbicarbonatphase wird angesäuert und dreimal mit Skellysolve B, das über Natriumsulfat getrocknet worden war, extrahiert. Beim Eindampfen erhält man ein Ibuprofenrohprodukt in einer Menge von 0,7065 g (78,8% der theoretischen Ibuprofenausbeute). Diese Ausbeute erhält man trotz Überlaufens des Reaktionsgemischs.

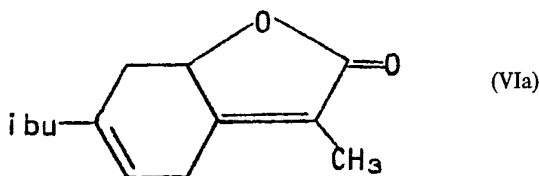
272,3 mg des erhaltenen Rohibuprofens werden aus Skellysolve B umkristallisiert, wobei 251,2 mg (reines) Ibuprofen (92,3%ige Ausbeute) erhalten werden.

Beispiel 3 (Verwendung katalytischer Mengen eines Säurekatalysators):

Ein mit einer Dean-Stark-Falle und einem Kühler ausgestatteter, 15 ml fassender Einhalskolben wird mit 0,0937 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat, 0,9935 g kristalliner 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure und 4 ml Toluol beschickt, worauf das Reaktionsgemisch unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erhitzt wird. Nach 5stündigem Erhitzen zeigen eine dünnschichtchromatographische und gas/flüssigkeitschromatographische Analyse des Reaktionsgemischs sehr geringe Mengen an Ibuprofenprodukt und 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure sowie eine grössere Menge der beiden Butenolidzwischenprodukte Va und VIa der Formeln:



und



In den Formeln bedeutet «ibu» jeweils einen Isobutylrest.

Die Verbindungen Va und VIa lassen sich durch Extrahieren des gekühlten Reaktionsgemischs mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung, Waschen der Toluolphase mit Wasser, Trocknen derselben über Natriumsulfat und Verdampfen des Toluols isolieren. Das als Verdampfungsrückstand anfallende Öl, das hauptsächlich eine Verbindung der Formel VIa und eine untergeordnete Menge der Verbindung Va enthält, wird über Silikagel chromatographiert, wobei in ölgiger Form reine Verbindung der Formel Va und VIa der folgenden physikalischen Eigenschaften erhalten werden:

Verbindung Va:

60 MHz (CDCl_3) 0,87 Sextett (6H); 1,83 Dublett (5H) löst sich bei Zugabe von $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ zu einem 2H-Singlett und einem 3H-

Triplett auf; 5,22 Singlett 1H, 5,64 ppm Singlett (1H). IR-Spektrum (CHCl_3) 1750, 1700 cm^{-1} .

λ_{MeOH} 213 (7500); 278 $\text{m}\mu$ sh (ϵ 674)

max

Massenspektrum: 206 (m+), 177, 149.

Verbindung VIa:

60 MHz NMR (CDCl_3) 0,90 (6H), 1,80 (5H), 4,96 Quartett (1H), 5,45 Quartett (1H)

IR-Spektrum: 1750, 1695 cm^{-1}

λ_{MeOH} 220 $\text{m}\mu$ (ϵ 5850)

max

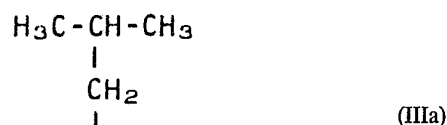
Massenspektrum: 206 (m+), 177, 163, 149.

Wenn man die beiden Zwischenprodukte der Formeln Va und VIa in auf Rückflusstemperatur befindlichem Toluol (wie zuvor) der Einwirkung von p-Toluolsulfonsäure aussetzt, erhält man Ibuprofen.

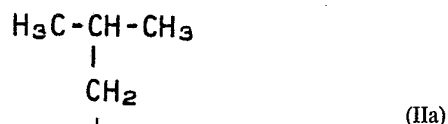
Beispiel 4 (Herstellung von Ibuprofen aus einem Diäthyl- α -acetyl- α -(5-methyl-3-oxohexyl)- β -methylsuccinat enthaltenden Gemisch):

Ein mit einem Kühler und einer Dean-Stark-Falle ausgestatteter, 110 ml fassender Rundkolben wird mit 4,339 g einer Mischung aus:

(A) Diäthyl- α -acetyl- α -(5-methyl-3-oxo-hexyl)- β -methylsuccinat (IVa), einer Verbindung der Formel:



und einer Verbindung der Formel:



und

(B) 2,443 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 17 ml Toluol beschickt.

Unter einer inerten Atmosphäre, d.h. einer Stickstoffatmosphäre, wird der Kolben samt Inhalt unter Entfernung von Wasser 6,5 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 115 μl Wasser beschickt, augenblicklich gekühlt und dann weitere 16 h lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigt, dass die Umsetzung beendet ist und zu einem Gemisch aus Ibuprofen und seinem Äthylester geführt hat.

Das gekühlte Reaktionsgemisch wird danach mit 0,23 ml Wasser versetzt, wobei p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mit Toluol gewaschen und dann getrocknet.

Hierauf wird das Toluolfiltrat unter Stickstoff 22 h lang mit 4,8 ml einer 33%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung auf eine Temperatur von 60°C erwärmt. Nun wird die obere organische

Schicht von dem gekühlten Reaktionsgemisch durch Dekantieren abgetrennt. Die zurückbleibende wässrige basische Schicht wird mit 5 ml Aceton versetzt. Die hierbei gebildete Aufschlammung des Ibuprofennatriumsalzes wird 2 h lang auf eine Temperatur von 0°C gekühlt, dann abfiltriert und schliesslich mit kaltem Aceton gewaschen.

Das erhaltene Ibuprofennatriumsalz wird in 5 ml Wasser eingetragen, dann mit 6n-H₂SO₄ angesäuert und schliesslich zweimal mit Skellysolve B extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei 2,03 g kristallines Ibuprofen erhalten werden. Dies entspricht einer 79%igen Ausbeute.

Beispiel 5 (Verwendung einer Phosphonsäure):

Eine Mischung aus 1,00 g (4,46 mmol) 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure und 0,70 g (4,46 mmol) Phenylphosphonsäure in 5 ml Toluol wird etwa 20 h lang auf Rückflusstemperatur (etwa 110°C) erhitzt. Das im Laufe der Umsetzung gebildete Wasser wird mittels einer geeigneten Falle entfernt.

Danach wird die Phenylphosphonsäure aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Ibuprofen [2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure] wird aus den neutralen Beiprodukten durch Extrahieren des filtrierten Reaktionsgemischs mit 20 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung abgetrennt. Die gelöste Natrium-2-(4-isobutylphenyl)propionat enthaltende basische Phase wird dann erneut mit 6n-Schwefelsäure angesäuert. Das darin enthaltene Ibuprofen wird aus dem angesäuerten Gemisch mit Skellysolve B extrahiert. Aus dieser Lösung kristallisiert das Ibuprofen beim Abkühlen aus.

Beispiel 6 (Verwendung von aufgeschmolzener p-Toluolsulfonsäure und Essigsäureanhydrid als Wasserfänger):

Eine Schmelze von 1,216 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (6,31 mmol) und 0,60 ml Essigsäureanhydrid (6,31 mmol) wird bei einer Temperatur von 94°C mit 1,01 g 2-(4-Isobutyl-2-oxo-3-cyclohexenyl)propionsäure versetzt, worauf das erhaltene Gemisch unter Stickstoff 35 h lang auf eine Temperatur von 115°C erhitzt wird. Danach werden 5 ml Heptan in das heisse Reaktionsgemisch eingetragen, worauf dieses dekantiert wird. Diese Massnahmen werden viermal durchgeführt. Danach wird das Dekantat eingeengt und mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die erhaltene wässrige Phase wird auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und danach mit Skellysolve B extrahiert. Beim Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Skellysolve-B-Phase erhält man 0,855 g (92,3%ige Ausbeute) kristallines Ibuprofen einer durch Gas/Flüssigkeitschromatographie bestimmten Reinheit von 94,5%.

Beispiel 7 (Herstellung von Ibuprofen aus einem Michael-Adduktgemisch):

Etwa 400 g eines Rohgemischs der Verbindung IIa der angegebenen Formel, worin R¹ für einen Äthylrest steht [Äthyl-2-(4-isobutyl-2-oxocyclohex-3-enyl)propionat], der Verbindung der Formel III,

worin R¹ für einen Äthylrest steht [Diäthyl- α -methyl- α' -(4-isobutyl-2-oxo-cyclohex-3-enyl)-succinat], und der Verbindung der Formel IVa, worin R¹ für einen Äthylrest steht [Diäthyl- α -methyl- α' -(5-methyl-3-oxohexyl)succinat] (das etwa 0,6 mol Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Ibuprofen und 403 g (2,12 mol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat enthält) wird unter Stickstoff 2 h lang bei einer Temperatur von 80°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 3 Teilen von je 86 ml Wasser versetzt, worauf ein äquivalentes Volumen jeden Teil Wasser bei einer Temperatur von etwa 120°C vor Zugabe des nächsten Wasseranteils abdestilliert wird. Die für diese Destillationen erforderliche Zeit beträgt etwa 4 h. Danach werden 695 ml Toluol zugegeben, worauf das Gemisch bei Rückflusstemperatur mehr als 6,5 h lang destilliert wird. Hierbei aromatisieren die En-on-Säuren (IIa, IIIa und IVa) unter Bildung von Ibuprofensäure, 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure. Gleichzeitig verschwindet hierbei das Wasser in Form eines Azeotropengemischs über eine Dean-Stark-Falle.

Die restliche Lösung wird auf eine Temperatur von 35°C gekühlt und zur Ausfällung von p-Toluolsulfonsäuremonohydrat mit Wasser versetzt. Die hierbei erhaltene Aufschlammung wird auf eine Temperatur von 0 bis 5°C gekühlt, mehr als 1 h lang gerührt, danach filtriert und mit etwa 50 ml Toluol gewaschen. Der abfiltrierte feste p-Toluolsulfonsäuremonohydratniederschlag eignet sich zur Wiederverwendung. Es werden etwa 80% (323 g) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat rückgewonnen.

Das Toluolfiltrat und die Toluolwaschflüssigkeit werden mit einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung (412,5 g) gemischt, worauf die organische Phase mit 135 ml Wasser reextrahiert wird. Danach trennen sich die Phasen erneut. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 200 g einer 50%igen Natriumhydroxidlösung verdünnt und danach mit 99,75 g festen Hydroxids und 428 ml Aceton versetzt. Beim Abkühlen der wässrigen mit einer Base behandelten Mischung auf 0 bis 5°C und etwa 1,5-stündigem Rühren kristallisiert Natrium-2-(4-isobutylphenyl)propionat (Natriumbuprofen) aus. Der gebildete kristalline Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit jeweils 175 ml Aceton bei einer Temperatur von 0°C gewaschen, um den Natriumbuprofensalz Kuchen zu reinigen. Danach wird der Natriumbuprofensalz Kuchen in 352 ml Wasser eingetragen und mit 630 ml Skellysolve B (Hexangemisch) oder Hexan versetzt. Weiterhin werden 80 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt, um den pH-Wert der Mischung auf etwa 0,6 zu erniedrigen. Hierauf wird das Gemisch zum Auflösen der Ibuprofensäure in der Mischung auf eine Temperatur von etwa 42°C erwärmt. Nun dürfen sich die wässrige und die organische Phase trennen. Die wässrige Phase wird verworfen, während die organische Phase zweimal mit jeweils 1200 ml Wasser gewaschen wird. Die die gelöste Ibuprofensäure enthaltende organische Phase wird schliesslich von der wässrigen Phase getrennt, auf eine Temperatur von 0 bis 5°C gekühlt und etwa 0,5 h lang gerührt, bis die Kristallisation der Ibuprofensäure beendet ist. Beim Abfiltrieren und Waschen der Ibuprofenkristalle mit Hexan und nach dem Trocknen erhält man 90 bis 100 g Ibuprofensäure.