

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 909

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

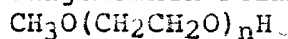
Int. Cl.³

(11) 144 909 (44) 12.11.80 3(51) C 07 C 59/76
(21) AP C 07 C / 214 405 (22) 17.07.79

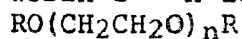
-
- (71) siehe (73)
(72) Zupančič, Boris, Dr.-Ing.; Sopčič, Mirko, Dipl.-Ing., YU
(73) LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, n.sol.o.,
Ljubljana, YU
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24
-

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-Propionsäure

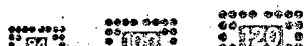
(57) Ziel der Erfindung ist, das Herstellungsverfahren wirtschaftlicher auszuführen und die Ausbeute zu steigern. Das Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure, bei dem man 2-Benzoylphenyl-acetonitril oder dessen 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxyrest aufweisendes Alkoxyd mit einem Methylierungsmittel in einem Zweiphasensystem umsetzt und anschließend hydrolysiert, wird erfindungsgemäß derart ausgeführt, daß in Anwesenheit von neutralen acyclischen Liganden mit offener Kette bei einer Temperatur im Bereich von -10 °C bis +50 °C methyliert wird. Diese Liganden werden ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Oligoäthylenglykolen, deren Monoäthern der allgemeinen Formel



worin $2 \leq n$ ist, oder deren Diäthern der allgemeinen Formel



worin $2 \leq n$ ist und R für ein C₁₋₄-Alkyl, wie Methyl, steht, mit einem Mittelmolekulargewicht im Bereich von 200 bis 4000, gegebenenfalls im Gemisch miteinander.



Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure

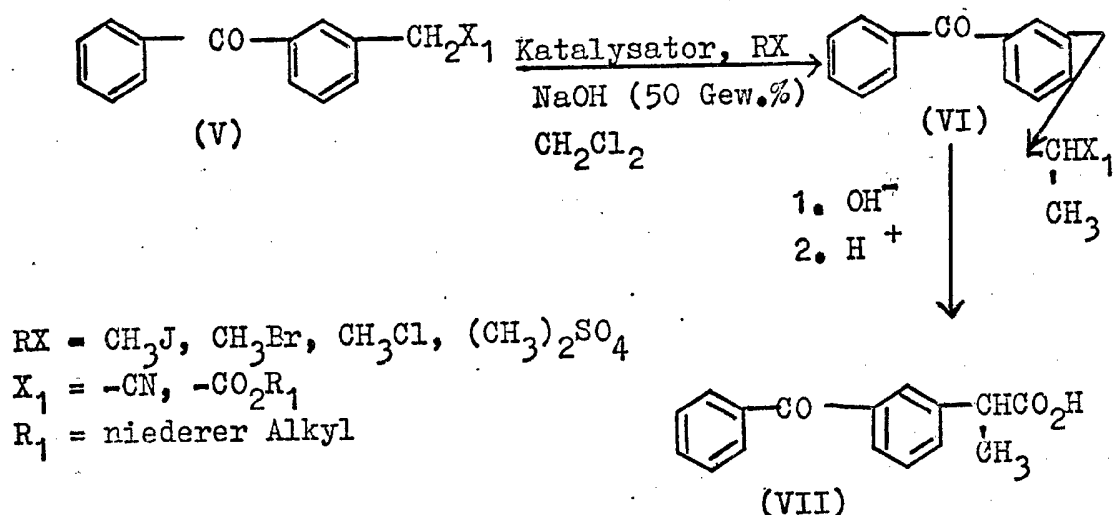
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure bekannt. Dabei wird 3-Benzoylphenylacetonitril oder dessen 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxyrest aufweisendes Alkoxyd mit einem Methylierungsmittel in einem Zweiphasensystem umgesetzt, anschließend hydrolysiert und gegebenenfalls die erhaltene Säure in deren Metallsalz oder in ein Additionssalz einer stickstoffhaltigen Base überführt.

Ein bekanntes Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure verläuft nach dem folgenden Schema:



Die Methylierung verläuft in Anwesenheit eines Katalysators unter den Bedingungen der sog. "Phase Transfer Catalysis" (Norio Sugimoto et al., Chem. Pharm. Bull. 10, 427 (1962);

M. Makosza, B. Serafimova, Roczniki chemii ann. soc. chim. Polonorum, 39, 1401 (1965); A. Brändström, U. Junggren, Tetrahedron Letters, 473 (1972); Charles M. Starks, Donald R. Napier, GB-PS 1 227 144 (7.4.1971); Ekehard V. Demlow, Angew. Chem. 86, 187 (1974); Jozef Dockx, Synthesis, 8, 441 (1973)).

Als Katalysatoren wurden bei dem Verfahren nach dem Stand der Technik quartäre Ammoniumverbindungen, z. B. Benzyltriäthylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und Tricaprilylmethylammoniumchlorid, verwendet.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure, das erfolgreicher und wirtschaftlicher ausgeführt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, in dem Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure neue Katalysatoren zu verwenden.

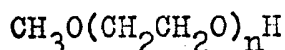
Es wurde nun gefunden, daß man das oben beschriebene Verfahren noch erfolgreicher und wirtschaftlicher ausführen kann, wenn man als Katalysatoren neutrale acyclische Liganden mit offener Polyätherkette, sog. Podanden, wählt. Ihrer Struktur nach nähern sich die Podanden den Kronenäthern, die bekannte komplexbildende Stoffe sind.

Bisher war lediglich die Verwendung der Podanden bei der Substitution des Halogens durch die Cyanid-, Acetat-, Sulf-

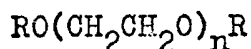
hydryl- oder Azidone bekannt (L. Lehmkuhl et al, Synthesis, 1977, S. 184).

Gemäß der vorliegenden Erfindung wurden sie zum ersten Mal beim C-Alkylieren verwendet.

Von den neutralen acyclischen Liganden mit offener Kette sind erfindungsgemäß insbesondere die leicht zugänglichen Oligoäthylenglykole (z. B. Polydiol-400), deren Monoäther der allgemeinen Formel



worin $2 \leq n$ ist (im Handel z. B. als Polyglykol M 500, zugänglich), oder deren Diäther der allgemeinen Formel



worin $2 \leq n$ ist und R für ein C_{1-4} -Alkyl, vorzugsweise Methyl, steht (generische Bezeichnung "Glyme"), gegebenenfalls miteinander vermischt, geeignet.

Das Mittelmolekulargewicht der erfindungsgemäß verwendbaren Oligoäthylenglykole bzw. deren Mono- oder Diäther liegt vorzugsweise im Bereich von 200 bis 4000.

Die Reaktion verläuft in einem etwas bereiteren Temperaturbereich als bei dem Verfahren gemäß dem Stand der Technik, nämlich von -10°C bis $+50^\circ\text{C}$, im System fest/flüssig oder flüssig/flüssig. Ebenso wie bei dem Verfahren gemäß dem Stand der Technik ist auch im vorliegenden Fall die Verwendung eines Reaktionsmediums nicht kritisch; günstig ist jedoch die Anwesenheit der Lösungsmittel, welche man aus

chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen, chlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffen, aromatischen Kohlenwasserstoffen, z. B. Toluol, oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen oder Estern, z. B. Äthylacetat, wählt.

Das erhaltene mono- oder dimethylierte Produkt wird anschließend einer Säure- oder Alkalihydrolyse unterworfen, und nach Wunsch wird die dabei entstandene 2-(3-Benzoylphe-nyl) -propionsäure in ein Metallsalz oder in ein Additions-salz einer stickstoffhaltigen Base überführt.

Die Reinigung wird auf übliche Weise, z. B. durch Chromato-graphie, fraktionierte Ausfällung, fraktionierte Destillation der Zwischenverbindungen und in der Schlußphase durch Kri-stallisation aus Acetonitril oder einem Petroläther/Benzol-oder Aceton/Wasser-Gemisch ausgeführt.

Ausführungsbeispiel

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Bei-spiele erläutert.

Beispiel 1

Methylierung von 3-Cyanomethylbenzophenon im System fest/flüssig

In einem vierhalsigen 250-ml-Reaktionskolben, versehen mit einem Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und einem Kühlbad, werden unter Rühren 70,56 g 3-Cyanomethylbenzophenon (Schmp. $> 50^{\circ}\text{C}$, GC etwa 91 %) und 70 ml Toluol bei 30°C bis 40°C bis zur Auflösung eingetragen, wonach man auf 20°C abkühlt, mit 61,56 g pulverförmigem NaOH (97 %) versetzt und 30 Minuten rührt. Anschließend wird mit 15,31 g des Kataly-

sators (Oligoäthylenglykoldimethyläther mit einer rel. Molekularmasse 400) versetzt, und das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt. Dann werden im Laufe von 90 Minuten 30,3 ml Dimethylsulfat, verdünnt mit dem gleichen Volumen an Toluol, bei 0 °C zugegeben und anschließend noch 40 Minuten gerührt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Dann wird das auf 20 °C erwärmte Reaktionsgemisch mit 12,28g Benzaldehyd in 25 ml Toluol im Laufe von 15 Minuten versetzt, 1 Stunde gerührt und anschließend mit 450 ml Wasser verdünnt.

Die wässrige Schicht wird abgeschieden und mit 50 ml Toluol geschüttelt, die Toluolschicht in einen 1-l-Kolben, versehen mit einem Rührer, eingetragen, und unter Rühren werden 200 ml HCl (1:5) zugegeben. Nach 15minütigem Rühren wird die Toluolschicht abgeschieden, mit 200 ml Wasser gewaschen und über Nacht getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Abfiltrieren des Na_2SO_4 wird das Toluol 1 Stunde im Rotationsverdampfer bei einer T_{max} von 80 °C verdampft.

In eine Vakuumanlage (nach Bredt) werden 74,7 g des Destillationsrückstands eingetragen, und die folgenden Fraktionen werden bei den gegebenen Bedingungen abdestilliert:

I. Fraktion bis 86 °C (Temp. der Dämpfe)	P: 0,05 mmHg	3,48g
II. "	166	0,02 0,17g
III. "	238	0,1 61,1g (81,53%)
IV. "	234	0,2 6,2g
Harziger Rückstand		etwa 1 g
Dauer der Destillation: etwa 50 Minuten		

Hydrolyse des entstandenen 3-Benzoylphenylpropionitrils
61,1 g des destillativ gewonnenen 3-Benzoylphenylpropionitrils werden in einen vierhalsigen 1-l-Kolben, versehen mit einem Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Heizkissen, eingetragen und mit 660 ml eines Äthanol/Wasser-Gemisches (1:1) versetzt. Anschließend werden unter Rühren 22,45 g KOH im Laufe von 10 Minuten nach vorherigem Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 65 °C zugegeben. Es wird zum Sieden erhitzt (etwa 82 °C), unter Rückfluß 24 Stunden gerührt und anschließend im Rotationsverdampfer bis zum schmierigen Rückstand eingengt. Dieser wird in einem 1-l-Kolben, versehen mit einem Rührer, mit 450 ml Wasser verdünnt und 1 Stunde bei Raumtemperatur bis zur überwiegenden Auflösung gerührt. Das orangebraune Gemisch wird auf einer Nutsche vom Unlöslichen (5,83 g) befreit, dreimal mit Dichlormethan extrahiert (mit jeweils 75, 75 und 50 ml) und durch Zugabe von 2 % Aktivkohle (auf das gesamte Gewicht berechnet) bei 70 °C und durch einstündiges Rühren entfärbt. Dem ersten Entfärben folgt ein zweites mit 1,5 % Aktivkohle (auf das gesamte Gewicht berechnet) und eine zweite Filtrierung. Die hellgelbe Lösung wird in einen 1-l-Becher eingetragen und nach Zusatz von 75 ml Dichlormethan mittels conc. HCl (32 ml) unter Rühren bei einer Temperatur von 0 °C bis +5 °C gefällt. Das auf einen pH-Wert von 1 angesäuerte Gemisch wird in einen Tropftrichter geschüttelt und die untere Schicht abgeschieden. Die wäßrige Schicht wird mit weiteren 30 ml Dichlormethan geschüttelt und mit der Hauptfraktion vereinigt. Es folgt das Einengen des Dichlormethans im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur und anschließend bei 70 °C im Vakuum (1 Stunde). Es werden 51,67 g eines gelb-orangen Öls (78,18 %) erhalten, welches aus Acetonitril umkristallisiert wird.

214405

- 7 -

Berlin, d. 6. 11. 1979

AP C 07 C/214 405

55 933 18

In einem 250-ml-Kolben werden 51,67 g des Rohproduktes in 57,17 ml Acetonitril gelöst und mit 1,56 g Aktivkohle (1,5 % auf das gesamte Gewicht berechnet) versetzt, während 10 ml Acetonitril für das Waschen des Filters übriggelassen werden (insgesamt 1,3 ml/g Acetonitril). Nach 30minütigem Entfärben wird die Kohle abfiltriert, wobei bei Raumtemperatur die ersten Kristalle abgeschieden werden, während nach 10 Minuten in der Kühltruhe das Produkt schon überwiegend auskristallisiert. Am nächsten Tag wird abgenutscht und in 50 ml Petroläther bei Raumtemperatur digeriert und nach Abkühlen in der Kühltruhe abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank werden 40 g (77,6 %) eines schwach gelblichen Produkts mit einem Schmp. von 88 °C bis 94 °C erhalten.

Die zweite Kristallisierung erfordert 52 ml Acetonitril (1,3 ml/1 g) und 1,2 g Kohle unter denselben Bedingungen und auf dieselbe Art ausgeführt (50 ml Petroläther für die Digerierung); es werden 32,4 g (81,2 %) 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure mit einem Schmp. von 92,5 °C bis 94,5 °C (Kofler) erhalten.

Gehalt: 99,8 % (titrimetrisch)

98,4 (GC)

Beispiel 2

Methylierung von 3-Cyanomethylbenzophenon im System flüssig/flüssig

In einen vierhalsigen 250-ml-Kolben, versehen mit einem Rührer, Thermometer, Rückflußkühler, Tropftrichter und einem Kühlbad, wird ein Gemisch aus 70,56 g 3-Cyanomethylbenzophenon (Schmp. 50 °C, GC ~ 90 %), 15,31 g Oligoäthylenglykoldimethyläther (rel. Molekularmasse 400) und 100 ml Toluol ein-

214405

- g -

Berlin, d. 6.11.1979

AP C 07 C/214 405

55 933 18

getragen und bei 30 °C bis 40 °C bis zur Auflösung (etwa 20 Minuten) gerührt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, mit 28,8 ml Dimethylsulfat und im Laufe von 100 Minuten mit 84 ml conc. NaOH (etwa 50 Gew. %) versetzt. Nach der letzten Zugabe der Lauge wird noch eine halbe Stunde gerührt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie (und NMR) verfolgt. Anschließend wird auf 20 °C erwärmt und im Laufe von 15 Minuten unter Rühren die Lösung von 12,28 g Benzaldehyd in 25 ml Toluol eingetropft. Es folgt die Verdünnung mit 450 ml Wasser im Scheidetrichter. Die wässrige Schicht wird abgeschieden und mit weiteren 50 ml Toluol geschüttelt. Die gesamte Toluolphase wird in einen 1-l-Kolben eingetragen, wo sie mit 200 ml conc. HCl (1:5) behandelt wird. Nach 15minütigem Rühren wird die Toluolschicht abgeschieden, mit 200 ml Wasser gewaschen und über Nacht getrocknet (Na_2SO_4). Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Filtrat 1 Stunde im Rotationsverdampfer bis zur $T_{\text{max.}}$ von 80 °C eingeeengt, wobei 81,26 g eines Rückstandes als orange-braunes Öl anfallen.

In eine Vakuumdestillationsanlage (nach Bredt) werden die obigen 81,26 g des orangebraunen Produktes eingetragen und auf folgende Fraktionen aufgetrennt:

I.	Fraktion bis 79 °C	0,2 mmHg	3,61 g
II.	" 166	0,2	0,06 g
III.	" 238	0,2	64,62 g (86,22 %)
IV.	" 237	0,4	7,86 g
Rückstand			1,1 g

Dauer der Destillation: 55 Minuten

Hydrolyse des entstandenen 3-Benzoylphenylpropionitrils
64,62 g der III. Fraktion werden in einem 1-l-Kolben mit

698 ml Äthanol/Wasser (1:1) übergossen, mit einem Heizkissen auf 65 °C erwärmt und im Laufe von 10 Minuten mit 13,7 g KOH versetzt. Nach 24stündigem Refluktieren (82 °C) wird in einen Rotationsverdampfer eingetragen und bis auf einen schmierigen Rückstand im Vakuum eingeengt. Es wird mit 450 ml Wasser verdünnt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Ungelöste (5,76 g) wird abgenutscht und dreimal mit Dichlormethan (jeweils 70, 70 und 50 ml) extrahiert. Es wird in einen 1-l-Kolben, versehen mit einem Rührer und Rückflußkühler, eingetragen, mit 2 % Aktivkohle (auf das gesamte Gewicht berechnet) versetzt und 1 Stunde bei 70 °C gerührt. Die Kohle wird abgenutscht und die Behandlung wiederholt.

Die entfärbte hellgelbe Lösung wird auf +5 °C abgekühlt, mit 75 ml Dichlormethan versetzt und unter Rühren mit 32 ml conc. HCl (pH 1) gefällt. Die Dichlormethanschicht wird abgetrennt, die wäßrige Schicht noch mit 25 ml frischem Dichlormethan geschüttelt und mit der Hauptfraktion vereinigt, wonach in einem Rotationsverdampfer das Lösungsmittel zuerst bei Raumtemperatur und anschließend bei 70 °C im Vakuum verdampft wird. Es werden 52,71 g (75,46 %) des Rohproduktes als orangegelbes Öl gewonnen.

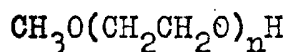
Nach der ersten Kristallisierung aus Acetonitril (Verbrauch: 68,52 ml Acetonitril und 1,59 g Kohle) werden 42,21 g (80 %) des Produkts mit einem Schmp. von 88 °C bis 94 °C erhalten. Die zweite Kristallisierung liefert unter den gleichen Bedingungen 34,87 g (82,6 %) der reinen 2-(3-Benzoylphenyl)-propionsäure mit einem Schmp. von 92 °C bis 94,5 °C. In beiden Fällen wird nach Kristallisierung und vor dem Trocknen mit 50 ml Petroläther digeriert (s. Beispiel 1).

Gehalt: 99,7 % der Theorie (titrimetrisch)

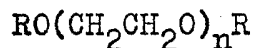
98,4 % (GC)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Benzoylphenyl)-propion-
säure, wobei man 3-Benzoylphenylacetonitril oder dessen
1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxyrest aufweisendes
Alkoxyd mit einem Methylierungsmittel in einem Zweiphasen-
system umsetzt, anschließend hydrolysiert und gegebenen-
falls die erhaltene Säure in deren Metallsalz oder in ein
Additionssalz einer stickstoffhaltigen Base überführt,
gekennzeichnet dadurch, daß in Anwesenheit von neutral-en
acyclischen Liganden mit offener Kette bei einer Tempera-
tur im Bereich von -10°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ methyliert wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
die neutralen acyclischen Liganden mit offener Kette aus
der Gruppe, bestehend aus Oligoäthylenglykolen, deren
Monoäthern der allgemeinen Formel



worin $2 \leq n$ ist, oder deren Diäthern der allgemeinen For-
mel



worin $2 \leq n$ ist und R für ein C_{1-4} -Alkyl, wie Methyl,
steht, mit einem Mittelmolekulargewicht im Bereich von
200 bis 4000, gegebenenfalls im Gemisch miteinander, wählt.