



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 661 268 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 69/62
C 07 C 57/30
C 07 C 59/64

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳① Gesuchsnummer:	3574/83	⑦③ Inhaber:	The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
⑳② Anmeldungsdatum:	29.06.1983		
⑳③ Priorität(en):	09.07.1982 US 396967	⑦② Erfinder:	Walker, Jerry Arnold, Kalamazoo/MI (US) Amin, Sanjay Indubhai, Kalamazoo/MI (US)
⑳④ Patent erteilt:	15.07.1987		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1987	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

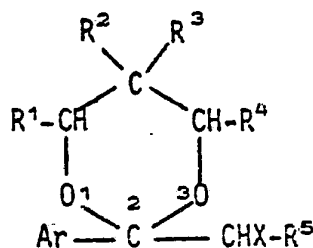
⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäureestern und deren Umwandlung in Arylalkancarbonsäuren.**

⑤⑦ Bei der Herstellung von Arylalkancarbonsäuren, beispielsweise von Ibuprofen oder Naproxen, über eine Umwandlung eines bestimmten α -Halogenketalderivats eines α -Halogenethylarylketons zu dem Halogenalkylester der Arylalkancarbonsäure unter Verwendung eines Zinksalzkatalysators besteht die erfindungsgemässe Verbesserung in der Umsetzung eines 6-gliedrigen Ringketals des betreffenden 2-Halogenalkyl-C₆-C₁₂-arylketons mit einem löslichen Zinkcarboxylat unter Bildung des entsprechenden 3-Halogenalkylarylalkancarbonsäureesters. Der Ester wird mit einer Base in einem Gemisch aus Wasser und einer in Wasser unlöslichen organischen Flüssigkeit in das Alkalimetallsalz der Säure überführt, worauf das rohe Salz in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser unlöslichen Lösungsmittel für die Säure in die entsprechende Säure umgewandelt wird. Die organische Lösung der erhaltenen Säure wird mit einer einen pH-Wert von 7,0 bis 8,0 aufweisenden Pufferlösung gewaschen, worauf die gebildete Arylalkancarbonsäure aus der Mutterlauge abgetrennt wird. Die Mutterlauge wird in diejenige Verfahrensstufe rückgeführt, in der die Alkalimetallarylalkanoatsalzbildung erfolgt. Auf diese Weise kann man die in der Mut-

terlauge verbleibenden Mengen an Arylalkancarbonsäure sammeln und rückgewinnen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäureestern, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 6-gliedriges Ringketalderivat eines 1-Halogenalkylarylketons der Formel:



worin bedeuten:

Ar einen aromatischen Ring enthaltenden Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei ein Arylringkohlenstoff der Einheit Ar an das C-2-Ketalkohlenstoffatom gebunden ist;

R¹ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

R² und R³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

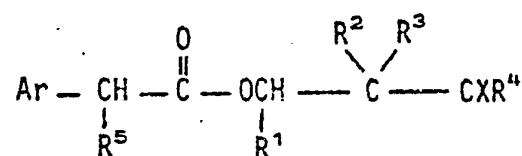
R⁴ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest,

wobei es sich bei den C₁- bis C₄-Alkylsubstituenten der R¹-, R²-, R³- oder R⁴-Reste um lineare Alkylreste handelt; X ein Chlor-, Brom- oder Jodatombis

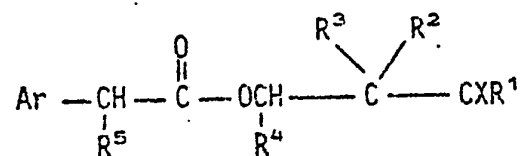
R⁵ einen C₁- bis C₃-Alkylrest,

und wobei die Ketalverbindung der Formel (I) bei einer Temperatur von 100 °C bis 200 °C flüssig ist;

mit einer katalytischen Menge eines in dem Ketal-(I) löslichen Zink-C₃- bis -C₂₀-Carbonsäuresalzes bei einer Temperatur von 100 °C bis 200 °C in Berührung bringt und in Abwesenheit eines Lösungsmittels so lange umsetzt, bis das Ketal zu einem halogenierten Ester einer der Formeln:



und



worin Ar, R¹, R², R³, R⁴ und X die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ketal der Formel (I), worin bedeuten:

Ar einen C₁- bis C₅-Alkylphenylrest, X ein Chloratom, und R⁵ eine CH₃-Gruppe zusammen mit einem Zink-C₈- bis -C₁₆-Alkanolat so lange auf eine Temperatur von 130–170 °C erhitzt, bis der entsprechende Halogenalkyl-2-(C₁- bis -C₅-alkylphenyl)-propionsäureester gebildet ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Chlorethyl)-2-(4'-isobutylphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan mit einem Zink-2-ethylhexanoat zu dem

2

3-Chlor-2,2-dimethylpropyl-2-(4'-isobutylphenyl)-propionsäureester umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ketal der Formel (I), worin bedeuten: Ar einen 5,6-Methoxy-2-naphthylrest, X ein Chloratom, und R⁵ eine CH₃-Gruppe, so lange mit einem Zink-C₈- bis -C₁₆-Alkanolat umsetzt, bis ein entsprechender Halogenalkyl-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionsäureester gebildet ist.

5. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1, zur Herstellung von Arylalkansäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man den Halogenalkylarylalkansäureester mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen flüssigen Lösungsmittel verdünnt, das das organische Lösungsmittel enthaltende Gemisch zur Bildung des Alkalimetallsalzes der Arylalkansäure mit einer wässrigen Alkalimetallbase hydrolysiert und das feste Alkalimetallarylalkansäuresalz aus dem Gemisch isoliert, dass man das in fester Form vorliegende Alkalimetallarylalkansäuresalz mit Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Verdünnungsmittel, das die Arylalkancarbon säure löst, mischt, das erhaltene Lösungsgemisch mit einer Säure ansäuert, um das Alkalimetallsalz zu der sich in der organischen Flüssigkeit lösenden Arylalkancarbon säure umzuwandeln, und schliesslich das Arylalkancarbon säureprodukt von dem organischen flüssigen Lösungsmittel abtrennt.

6. Anwendung nach Anspruch 5, angewandt auf die Herstellung von Ibuprofen, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Chlor-2,2-dimethylpropylester von Ibuprofen mit Heptan mischt, die Heptanlösung des Ibuprofenesters zur Bildung des Alkalimetallibuprofensalzes mit einem wässrigen Alkalimetallhydroxid behandelt, das Alkalimetallibuprofensalz aus der Mischung zur Kristallisation bringt, das Alkalimetallibuprofensalz mit Wasser und Heptan mischt und die Mischung zur Umwandlung des Alkalimetallibuprofens in die in Heptan in Lösung gehende Ibuprofensäure ansäuert und schliesslich das Ibuprofen aus seiner Lösung in Heptan abtrennt.

7. Anwendung nach Anspruch 5, angewandt auf die Herstellung von Naproxen, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Chlor-2,2-dimethylpropylester von Naproxen mit Heptan mischt, die Heptanlösung des Naproxenesters zur Bildung des Alkalimetallnaproxensalzes mit einem wässrigen Alkalimetallhydroxid behandelt, das Alkalimetallnaproxensalz aus der Mischung zur Kristallisation bringt, das Alkalimetallnaproxensalz mit Wasser und Heptan mischt und die Mischung zur Umwandlung des Alkalimetallnaproxens in die in Heptan in Lösung gehende Naproxensäure ansäuert und schliesslich das Naproxen aus seiner Lösung in Heptan abtrennt.

50

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäureestern aus Ketalderivaten von 1-Halogenalkylarylketonen unter Verwendung von Zinkcarboxylatkatalysatoren, sowie die Umwandlung der Ester in die entsprechenden Säuren.

Aus der offengelegten europäischen Patentanmeldung 34 871 ist es bekannt, dass man Ester von Alkancarbon säuren über eine Umlagerung von α-Halogenketalen in Gegenwart einer Lewis-Säure, z.B. eines Zinksalzes, herstellen kann. Gemäss dem bekannten Verfahren werden Ester der verschiedensten wertvollen Alkancarbon säuren hergestellt.

Allgemeine Beispiele für die Umwandlung von α-Halogenketonen zu Estern finden sich in folgenden Literaturstellen:

Aus A.C. Cope und E.S. Graham, «J. Amer. Chem. Soc.», Band 73, Seite 4702 (1951) und D.J. Paslo und J.P. Sevenair, «J. Amer. Chem. Soc.», Band 93, Seite 711 (1970)

ist die Behandlung von α -Bromisobutyrophenon mit Silbernitrat in Ethanol bei Rückflusstemperatur bekannt, wobei in 40%iger Ausbeute α,α -Dimethylphenyllessigsäure entsteht. Von C. Giordano und Mitarbeitern wird in «Tetrahedron Letters», 1385 (1982) eine Modifizierung unter Verwendung von Silber(I) an einem α -Halogenketon beschrieben. Auch von α -Halogenacyclobutanonketalen ist es bekannt, dass sie durch thermische Umlagerung in Cyclopropancarboxylate übergehen (vgl. J. Salaun und J.M. Conia in «Tetrahedron Letters» (1968), Seite 4545). Einerseits spricht die erforderliche Verwendung von Silbersalzkatalysatoren gegen eine wirtschaftliche Durchführbarkeit der betreffenden Verfahren zur Herstellung von Arylalkancarbonsäuren, darüber hinaus lassen sich offensichtlich nach dem bekannten Verfahren auch keine hohen Ausbeuten an den gewünschten Esterzwischenprodukten gewinnen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein preisgünstiges und verbessertes Verfahren zur Herstellung von Arylalkansäureestern, nämlich 2-Arylalkansäureestern, die Zwischenprodukte bei der Herstellung wertvoller Arylalkancarbonsäuren und ihrer Salze darstellen, zu entwickeln.

Der Erfindung lag die Erkenntnis zugrunde, dass sich die gestellte Aufgabe in höchst wirtschaftlicher Weise lösen lässt, wenn man die Umlagerung des Ketalderivats eines 1-Halogenalkylarylktons in Gegenwart eines Zinkcarboxylatkatalysators durchführt.

Es wurde gefunden, dass man bei einem Verfahren zur Herstellung von Arylalkancarbonsäuren über eine Umwandlung eines Ketalderivats eines 1-Halogenalkylarylktons zu dem entsprechenden Halogenalkyl-2-arylalkansäureester bei der Umwandlung des Esters zu einem Arylalkansäuresalz und bei der Umwandlung des Salzes zu der gewünschten Arylalkancarbonsäure die Endproduktausbeute an der gewünschten Arylalkancarbonsäure erhöhen und deren Qualität verbessern kann. Es wird möglich, das gesamte Verfahren zu vereinfachen und eine Nebenproduktbildung sowie eine Verschleppung von Verunreinigungen zu eliminieren oder auf ein Mindestmass zu senken, indem man

1. ein alicyclisches, von einem Glycol abgeleitetes, substituiertes 1,3-Dioxanketalderivat des gewählten 1-Halogenalkylarylktons so lange mit

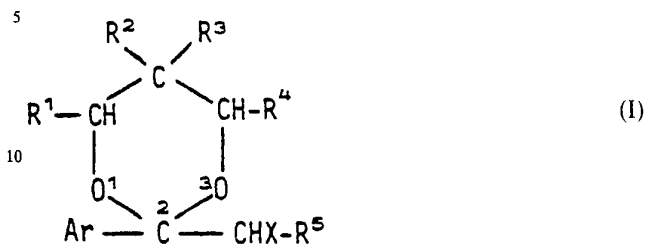
2. einem in dem Ketal (I)-Reaktionsgemisch bei einer Temperatur, bei der die Reaktion abläuft, in der Regel bei etwa 100 °C bis etwa 170 °C, löslichen Zinkcarboxylatsalz umsetzt, bis das Ketal zu dem halogenierten Ester der Arylalkancarbonsäure umgewandelt ist.

Der Halogenalkylester wird dann mit einer Alkalimetallbase in einem Gemisch aus Wasser und einer in Wasser unlöslichen organischen Flüssigkeit in das Alkalimetallsalz der Säure umgewandelt, worauf das Arylalkansäuresalz abgetrennt wird. Das rohe Salz wird dann in einem Gemisch aus Wasser und einem in Wasser unlöslichen organischen flüssigen Lösungsmittel für die Arylalkancarbonsäure in die Arylalkancarbonsäure überführt, worauf die Lösung der Säure in dem organischen Lösungsmittel mit einer Pufferlösung eines pH-Werts von 7,0 bis 8,0 gewaschen wird. Schliesslich wird die Arylalkancarbonsäure aus ihrer Lösung in dem organischen flüssigen Lösungsmittel abgetrennt. Die restliche Lösungsmittel-Mutterlauge, die noch etwas gelöste Arylalkancarbonsäure enthält, wird in die frühere Salzbildungsstufe des Verfahrens rückgeführt, um auf diese Weise die Gesamtausbeute an Arylalkancarbonsäure weiter zu erhöhen.

Insbesondere hat es sich gezeigt, dass man eine Reihe von bei grosstechnischen Verfahren zur Herstellung der verschiedensten brauchbaren Arylalkancarbonsäure-Arzneimitteln und sonstigen wertvollen Verbindungen aus Ketalderivaten von 1-Halogenalkylarylktonen unter Zinksalzkatalyse auf-

tretenden Problemen eliminieren oder auf ein Mindestmass herabsetzen kann, indem man

(a) ein 6-gliedriges Ketalderivat eines 1-Halogenalkylarylktons der Formel



15 worin bedeuten:

Ar einen einen aromatischen Ring enthaltenden Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei ein Arylringkohlenstoff der Einheit Ar an das C-2-Ketalkohlenstoffatom gebunden ist;

20 R¹ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

R² und R³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest;

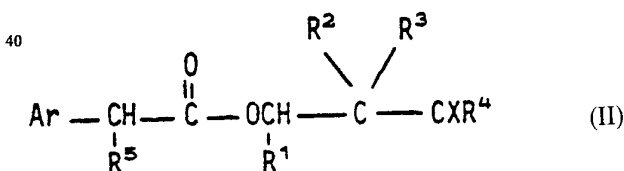
25 R⁴ ein Wasserstoffatom, einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder einen Phenylrest,

wobei es sich bei den C₁- bis C₄-Alkylsubstituenten der R¹-, R²-, R³- oder R⁴-Reste um lineare Alkylreste handelt; X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome und

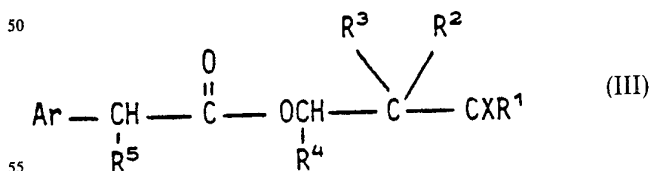
30 R⁵ einen C₁- bis C₃-Alkylrest,

und die Ketalverbindung der Formel (I) bei einer Temperatur von 100 °C bis etwa 200 °C flüssig ist;

mit einer katalytischen Menge eines in dem Ketal(I) löslichen Zink-C₃- bis -C₂₀-carbonsäuresalzes bei einer Temperatur von 100 °C bis 200 °C in Berührung bringt und in Abwesenheit eines Lösungsmittels so lange umsetzt, bis das Ketal zu einem halogenierten Ester einer der Formeln:



und



worin Ar, R¹, R², R³, R⁴ und X die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt ist. Welcher spezielle Ester (der Formel II oder der Formel III) im einzelnen gebildet wird, hängt davon ab, wie sich der Ketalring in der Umlagerungsstufe öffnet.

Die bevorzugten α -Halogenketalreaktionsteilnehmer sind solche, die in den Stellungen R¹, R², R³ und R⁴ ein oder zwei Kohlenstoffatom(e) enthaltende Substituenten aufweisen. Im allgemeinen können aber Ketalverbindungen mit beliebiger Kombination von Substituenten in den Stellungen R¹, R², R³ und R⁴ zum Einsatz gelangen. Bevorzugte Ketale sind beispielsweise von Glycolen, wie 1,3-Butandiol, 2-Methyl-

1,3-butandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 2-Phenyl-1,3-propandiol, 2-Phenyl-1,3-butandiol und dergl. abgeleitete Ketale. Zur Herstellung der im Rahmen des erfindungsgemässen Verfahrens eingesetzten α -halogen-1,3-dioxanartigen Ketale können auch andere Glycole, wie 3-Methyl-2,4-pentandiol, eingesetzt werden.

Der Ablauf dieser Ketal-zu-Ester-Umlagerung findet im Rahmen des Gesamtverfahrens zur Herstellung der gewünschten Arylalkancarbonsäure aus dem aromatischen bzw. Ar-Ausgangsmaterial in vier Stufen statt. Letztere lassen sich kurz wie folgt definieren:

- (a) Ketalisierung der Ausgangs-Ar-Verbindung (Keton);
- (b) Ketalumwandlung zu dem Halogenalkylester;
- (c) Salzbildung und
- (d) Säurebildung.

Im Rahmen der erfindungsgemässen Verbesserung der Stufenabfolge wird zunächst die aromatische α -Halogenacylverbindung der Formel

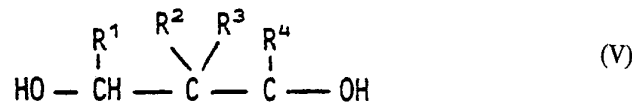


worin bedeuten:

Ar einen Rest des Ketonderivats des jeweiligen aromatischen Ausgangsmaterials;

X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom und

R⁵ einen C₁- bis C₃-Alkylrest, mit dem jeweiligen 1,3-Glycol der Formel



im allgemeinen in einem organischen flüssigen Verdünnungsmittel, wie Hexan, Heptan, Toluol, Xylol und/oder Chlorbenzol, vorzugsweise Heptan oder Toluol, in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, zu dem gewünschten alicyclischen 6-gliedrigen Ringketalderivat (I) des eingangs eingesetzten 1-Halogenalkylarylketons reagieren gelassen.

Es können auch andere bekannte Verfahren zur α -Halogenketalbildung durchgeführt werden.

Während der Zinkcarboxylatkatalysator zu dem das Ketal enthaltenden Reaktionsgemisch nach beendeter Ketalisierungsreaktion zugegeben werden kann, müssen der überschüssige Glycolreaktionsteilnehmer und der Säurekatalysator aus dem Ketalzwischenprodukt beispielsweise durch wässrige Extraktion oder wässrige Bicarbonatlösungsextraktion oder durch Destillation des der Ketalbildung dienenden Reaktionsgemischs unter vermindertem Druck entfernt werden, um sicherzustellen, dass bei der anschliessenden Ketalumlagerungsreaktion akzeptable Reaktionsgeschwindigkeiten erreicht werden.

Vorzugsweise wird jedoch der Zinkcarboxylatkatalysator dem α -Halogenketal nach Entfernung des überschüssigen Glycols und Säurekatalysators zugegeben.

Beispiele für verwendbare Zinkcarbonsäuresalze sind Zink-C₃- bis -C₂₀-alkanoate, z.B. Zinkpropionat, -n-butyrat, -isobutyrat, -valerat, -hexanoat, -heptanoat, -octanoat, -nonanoat, -dodecanoat, -undecanoat, -neodecanoat, -tridecanoat, -palmitat, -stearat u.dgl. Die Säurereste können hierbei von beliebigen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkancarbonsäuren herrühren. Verwendbar sind beispielsweise auch eini-

ge Zinksalze aromatischer Säuren, z.B. Zinkbenzoat u.dgl. Besonders bevorzugt werden Zink-C₈- bis -C₁₆-alkanoatsalze, insbesondere Zink-2-ethylhexanoat, d.h. ein Zinkoctanoat, und die verschiedensten handelsüblichen Gemische solcher Salze, die wechselnde Mengen an Zink-2-ethylhexanoat, beispielsweise 18–22 Gew.-% Zink-2-ethylhexanoat enthalten.

Die Transformation oder Umwandlung des α -Halogenketals der Formel (I) zu dem Halogenalkylarylalkansäureester in Gegenwart des Zinkcarboxylates, das bei der Reaktionstemperatur im Bereich von 100–200 °C, vorzugsweise 130–150 °C, löslich ist, kann im selben Reaktionsgefäss wie die Ketalbildung stattfinden. Diese Esterbildungsreaktion läuft jedoch erfindungsgemäss in im wesentlichen lösungsmittelfreier flüssiger Form bzw. in Form der blossen Mischung ab. Temperaturen unter 100 °C können ebenfalls eingehalten werden, hierbei benötigt man jedoch eine unangemessen lange Reaktionsdauer. Temperaturen über 170 °C sind unwirtschaftlich. Bei einigen Ketal Ausgangsmaterialien benötigt man zur Vervollständigung der Umsetzung bis zu 10 h. Wenn jedoch die Reaktionstemperaturen im Bereich von 130–150 °C gehalten werden, reichen Reaktionszeiten von weniger als 5 h aus. Bei einigen Kombinationen von Ketal (I) und Zinkcarboxylatkatalysatorkonzentrationen können Reaktionszeiten von weniger als 3 h ausreichen, um den Hauptteil des Ketals (I) zu dem Halogenalkylarylalkanoatesterzwischenprodukt umzuwandeln.

Zur Umwandlung von α -Halogenketalen in die betreffenden Ester eignet sich auch Zinkacetat, d.h. ein Feststoff. Die hierbei erzielbaren Ausbeuten sind jedoch im Durchschnitt geringer und die Reaktionszeiten sind länger als bei Verwendung der besser löslichen höheren Zinkcarboxylatkatalysatoren. Die Zinkcarboxylate können in beliebigen katalytischen Mengen von Mol-zu-Mol-Verhältnissen, bezogen auf die molare Konzentration des Ketals (I) bis zu etwa 1 Mol-% Zinkcarboxylat, bezogen auf die molare Konzentration des Ketals (I) im Reaktionsgefäss, eingesetzt werden. Konzentrationen von weniger als etwa 1% Zinkcarboxylat können zwar eingehalten werden, bei diesen niedrigeren Konzentrationen dauert jedoch die Reaktion länger. In der Regel werden bei der bevorzugten Reaktionstemperatur von 130–150 °C Zinkcarboxylatkonzentrationen von etwa 1 bis etwa 10, vorzugsweise von 1 bis 2,5 Mol-%, bezogen auf die molare Konzentration des Ketals (I) im Reaktionsgefäss, eingesetzt.

Wenn man diese Ketal(I)-Umlagerung im wesentlichen in blanker Form, d.h. lösungsmittelfrei, durchführt, lassen sich mit der zum Erwärmen des Reaktionsgemischs auf die bevorzugte Reaktionstemperatur erforderlichen hohen Wärmezufuhr einhergehende Probleme auf einem Minimum halten. Die Verwendung der löslichen Zinkcarboxylate vermindert die (molprozentuale) Menge an in der Mischung erforderlichem Zinkcarboxylatkatalysator oder die Notwendigkeit, irgend ein Lösungsmittel mitverwenden zu müssen. Letzteres wird oft benötigt, um in diesen Mischungen Zinkchlorid zu einem wirksamen Katalysator zu machen. Die Verwendung dieser löslichen Zinkcarboxylatkatalysatoren gestattet die Durchführung der Ketal(I)-Umlagerung ohne die erforderliche Mitverwendung eines höher siedenden Lösungsmittels. Gleichzeitig wird die Zunahme schwierig zu entfernender Nebenprodukte auf einem Mindestmass gehalten. Bei Untersuchungen der katalytischen Wirksamkeit der verschiedensten Zinkformen bei dieser Umlagerung hat es sich gezeigt, dass bei Temperaturen von 130–150 °C in Abwesenheit von Lösungsmitteln zahlreiche Zinkcarboxylate sehr wirksame Katalysatoren für die Umwandlung von Ketalen (I) zu Esterzwischenprodukten darstellen. Zinkchlorid kann dage-

gen nicht in wirksamer Weise in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisch als Katalysator eingesetzt werden.

Ein Hauptvorteil der Durchführung der Ketal-zu-Ester-Umlagerung (im Rahmen des erfindungsgemässen Verfahrens) mit Hilfe eines löslichen Zinkcarboxylat-Katalysators besteht darin, dass bei Verwendung dieser Katalysatoren das Ketal/Zinkcarboxylat-Katalysator-Gemisch anders als im Falle der Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator homogen ist. Wenn als Katalysator Zinkchlorid verwendet wird, treten die verschiedensten Massenübertragungsprobleme auf. Zinkchlorid ist ein Feststoff. Bei durch Zinkchlorid katalysierten Reaktionen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit in hohem Masse von der Temperatur, dem Rührgrad, der Form des Katalysators, z.B. der Teilchengrösse, dem Zustand, ob es sich um eine pastöse Masse handelt u.dgl., und der Reaktionsmenge ab. Darüber hinaus sind bei Verwendung von zinkchloridartigen Katalysatoren Änderungen in der Reaktionsgeschwindigkeit von Lauf-zu-Lauf verschieden. Bei steigenden Reaktionsgeschwindigkeiten kommt es dann zu Änderungen entsprechend den bereits genannten Variablen. Bei Verwendung von Zinkchlorid ist der Katalysator zunächst ein kristalliner und freifliessender Feststoff. Mit fortschreitender Umsetzung bildet jedoch der Katalysator offensichtlich eine unbekannte, klebrige, pastöse bzw. verbackene Masse (Diese physikalische Form ist offensichtlich auf eine Wechselwirkung des Zinkchlorids mit dem Ketalreaktionsteilnehmer zurückzuführen. Wenn erfindungsgemäss ein löslicher Zinkcarboxylatkatalysator verwendet wird, ist die Kinetik der Ketal-zu-Ester-Umlagerung konsistenter und besser kontrollierbar und ist weniger von der Grössenordnung des Versuches und von Temperatur- und Rührgradänderungen abhängig.), die an der Wand des Reaktionsgefässes haften bleibt. Hierdurch verkleinert sich die zur Förderung der Ketal-zu-Ester-Umlagerungsreaktion verfügbare spezifische Fläche der Katalysatoroberfläche.

Die Ausbeuten bei der Umwandlung der Ketale (I) zu den Estern im Rahmen des durch ein lösliches Zinkcarboxylat katalysierten Verfahrens gemäss der Erfindung sind bei nur geringer Hydrolyse oder Nebenproduktbildung sehr hoch.

Erfindungsgemäss gelangen cyclische 1,3-dioxanartige Ketalreaktionsteilnehmer (I) zum Einsatz, da sie sich unter Verwendung der Glycole direkt aus den Halogenalkylarylketonen in hoher Ausbeute bei geringen Kosten herstellen lassen. Einfache Ketale, z.B. das Dimethylketal, lassen sich nach diesem Verfahren nicht ohne weiteres herstellen. In solchen Fällen ist in der Regel eine Halogenierung des einfachen (beispielsweise Dimethyl) Ketals erforderlich, was nicht wirtschaftlich ist.

Von den cyclischen Ketalen ist das einen 5-gliedrigen Dioxolanring bildende Ethylenketal das üblichste und in der europäischen Patentanmeldung 34 871 empfohlen. Es hat sich gezeigt, dass das α -Halogenethylenketal infolge unvermeidlicher, unerwünschter Bildung eines ungesättigten cyclischen Nebenprodukts, das die theoretischen und praktischen Ausbeuten an dem gewünschten Endprodukt verringert, bei dieser Umsetzung von nur begrenztem Nutzen ist. Im Gegensatz dazu hat es sich aber gezeigt, dass die im Rahmen des Verfahrens gemäss der Erfindung verwendeten 6-gliedrigen Ketale (1,3-Dioxan) keine unerwünschten Nebenprodukte (entsprechend dem Ethylenketal) bilden und dass ferner bei Verwendung der 6-gliedrigen Ringketale die Reaktion weit rascher, beispielsweise 3- bis 5mal rascher, abläuft. Diese Umstände ermöglichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens bei milderen Bedingungen und mit weniger Katalysator als für die bekannten Verfahren er-

forderlich. Darüber hinaus sind auch noch weit grössere Ausbeuten an dem gewünschten Endprodukt erhältlich.

Die bevorzugten Zink- C_6 - bis - C_{16} -alkanoatsalze sind in Kohlenwasserstofflösungsmitteln relativ (gut) löslich. Von diesen ist das Zink-2-ethylhexanoat (beispielsweise ein 22% Zink enthaltendes Handelsprodukt) eines der das niedrigste Molekulargewicht aufweisenden flüssigen Salze und der am stärksten chemisch rein erhältlichen Materialien. Man erhält es als viskose Flüssigkeit, die mit organischen Lösungsmitteln und mit dem Halogenketalreaktionsteilnehmer (I) mischbar ist. Seine Zusammensetzung entspricht nicht reinem zweiwertigem Zinkdicarboxylat. Offensichtlich handelt es sich hierbei um ein Gemisch aus zweiwertigem Zink-bis-(2-ethylhexanoat) und Zink-(hydroxid)-(2-ethylhexanoat). Dieses Gemisch stellt einen hervorragenden Katalysator für die erfindungsgemässe Ketal(I)-zu-Ester-Umwandlung dar. Einen Umwandlungsgrad und Reaktionszeiten, vergleichbar 2,5 Mol-% Zinkchlorid in Chlorbenzol, erreicht man mit 1 bis 2 Mol-% Zink-HEX-CEM (Handelsprodukt mit 22% Zink) in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei derselben Temperatur. Diese Ketal(I)-Umwandlungsreaktion gemäss der Erfindung ist etwas exotherm.

Bei Durchführung des Verfahrens gemäss der Erfindung liegt das Reaktionsgemisch in homogener, d.h. lediglich flüssiger und lösungsmittelfreier, Form vor. Hierdurch werden Massenübertragungseinflüsse auf das Ergebnis der Umsetzung auf ein Mindestmass verringert. Darüber hinaus werden nur geringe Mengen an Zinkcarboxylatkatalysator im Reaktionsgemisch benötigt.

Beispielsweise reichen bei der Herstellung von Ibuprofen aus handelsüblichem Isobutylbenzol über das Neopentylglycolketal von 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon mit 1 bis 2 Mol-% Zink-HEX-CEM-Katalysator bei 135–145 °C Reaktionszeiten von 2 bis 5 h aus, um eine mehr als 98%ige Umwandlung des Ketals zu dem 3-Chlor-2,2-dimethylpropyl-ibuprofenester zu gewährleisten. Die Nebenproduktbildung ist hierbei nicht grösser als bei Durchführung derselben Ketalumwandlung unter Verwendung von Zinkchlorid in Chlorbenzol. Die Hauptverunreinigung stellen das 1-Chlorethyl-4-(isobutyl)-phenylketon und aus isomeren 2-(Isobutylphenyl)-propionsäuren, die ihrerseits aus Verunreinigungen des Ketonausgangsmaterials herrühren, gebildete Ester, dar. Die Esterverunreinigungen werden bei der Nachbehandlung des rohen Esterzwischenprodukts entfernt.

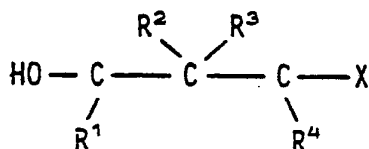
Alkalimetallarylalkansäuresalzisolierung

Die rohen Halogenalkylester (II) und/oder (III) können direkt der Hydrolysestufe, d.h. der Salzbildungsstufe, zugeführt werden. Die Hydrolyse der Halogenalkylester der Arylalkancarbonsäure kann direkt in dem blanken, rohen Esterumlagerungsproduktgemisch durchgeführt werden, erfolgt erfindungsgemäss aber erst nach Verdünnung mit einem organischen Lösungsmittel, wie Heptan, durch Vermischen des mit Wasser nicht mischbaren, organischen flüssigen Estergemischs mit einer wässrigen Lösung der jeweiligen Alkalimetallbase, z.B. einer 40 bis 60 gew.-%igen Natrium- oder Kaliumhydroxidlösung, und anschliessendes Erwärmen des Gemischs zur Durchführung der Esterhydrolyse und Alkalimetallsalzbildung. So reicht beispielsweise ein Erwärmen des blanken Esters oder eines Gemischs des Esters mit einem organischen Lösungsmittel mit einem 1,5 molaren Überschuss an einer 50%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung (bezogen auf den molaren Anteil an Esterzwischenprodukt) für weniger als 1 h auf eine Temperatur von 90–100 °C in der Regel aus, um die Hydrolyse vollständig ablaufen zu lassen. Das Fortschreiten der Hydrolyse lässt sich ohne weiteres durch eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse von Proben des Reaktionsgemischs verfolgen.

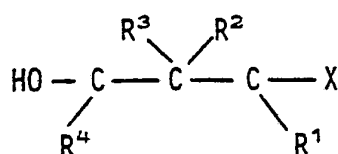
Wenn die Hydrolysereaktion beendet ist, kann das Reaktionsgemisch mit einer geringen Menge Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Heptan, verdünnt werden. Vorzugsweise wird hierbei die Temperatur des Gemischs so hoch gehalten, dass das Alkalimetallarylalkansäuresalz bis zur beendeten Wasserzugabe in Lösung bleibt. Nach beendeter Wasserzugabe kann das Gemisch abgekühlt und mit einem aus einer vorhergehenden Synthese stammenden, qualitativ guten Alkalimetallsalz der Arylalkancarbonsäure beimpft werden. Die erhaltene Aufschlammung wird dann innerhalb kurzer Zeit, z.B. 2–3 h, auf eine Temperatur von 0–10 °C gekühlt und filtriert. Das hierbei abgetrennte Alkalimetallarylalkansäuresalz kann schliesslich mit einem organischen Lösungsmittel, wie Heptan, gewaschen werden.

Die meisten Zinkkomplexe und die darauf zurückzuführende Färbung werden durch Verdünnen des Ketal-zu-Ester-Reaktionsgemischs mit der mit Wasser nicht mischbaren organischen Flüssigkeit, z.B. Heptan, oder einem äquivalenten flüssigen Verdünnungsmittel, das einige Feststoffe, z.B. Zinkkomplexe, ausfällt, und Behandeln des Gemischs mit Aktivkohle entfernt. Das Verdünnen des rohen Halogenalkylesterzwischenprodukts mit Heptan und die Isolierung des Alkalimetallsalzes der Arylalkancarbonsäure aus dem verdünnten Gemisch aus wässriger Base und organischer Flüssigkeit führen zu einer wirksamen Entfernung oder Abtrennung von Prozessverunreinigungen und gestatten eine wirksame Rückführung der Filtrate aus der zum Endprodukt führenden Endfiltration.

Das Nebenprodukt aus der zur Salzbildung führenden Hydrolyse des Halogenalkylesters besteht aus einem halogenierten Alkohol der Formeln



und



worin X, R¹, R², R³ und R⁴ die angegebene Bedeutung besitzen. Diese halogenierten Alkoholnebenprodukte sind weniger gefährlich und leichter handhabbar als die aus anderen Ketalen, z.B. dem Ethylenketal, das zu 2-Halogenethanol und/oder Ethylenoxid, die beide in hohem Masse toxisch und für das Laborpersonal gefährlich sind, führt, erhaltenen Nebenprodukte.

Die Hydrolyse dieser Halogenalkylester von Arylalkancarbonsäuren ist schwieriger als eines einfachen Esters, z.B. des Methylesters. Die angegebenen Hydrolysemassnahmen (50%ige NaOH-Lösung; 1,5 molarer Überschuss, Reaktionstemperatur: etwa 100 °C) entweder in Heptan, Chlorbenzol oder einer sonstigen äquivalenten mit Wasser nicht mischbaren organischen Flüssigkeit, oder in blanker Form, d.h. ohne Zusatz einer organischen Flüssigkeit, während 0,5–1,0 h reichen jedoch für eine vollständige Hydrolyse des Ester (II) und (III) aus.

Die löslichen Zinkcarboxylate (beispielsweise 22% Zink-HEX-CEM = Zink-bis-(2-ethylhexanoat)), die bei der Umlagerung des Ketals (I) zu dem Halogenalkylester in Abwesenheit eines Lösungsmittels vorhanden sind, sind in Wasser praktisch unlöslich, so dass eine wässrige Extraktion des Esterprodukts/Zinksalzkatalysator-Reaktionsgemischs weder möglich noch praktisch ist. Eine Behandlung dieses öligen Gemischs mit einem Filtrationshilfsmittel und Verdünnen mit Heptan im Anschluss an die Kohlebehandlung hat sich jedoch zur Entfernung der Zinksalze und von Verfärbungen als wirksam erwiesen.

Die Hydrolyse des Halogenalkylesterzwischenprodukts erfolgt vorzugsweise durch Behandeln des Esterreaktionsgemischs mit den 1,5 Äquivalenten der starken, beispielsweise 50 gew.-%igen Alkalimetallhydroxidlösung bei etwa 90–100 °C während 0,5–1,0 h. Andererseits kann die Hydrolyse auch ohne Entfernen des Katalysators durchgeführt werden.

Obwohl Kristallisationsmassnahmen für das Alkalimetallsalz der Arylalkancarbonsäure bisher oftmals in gross-technischem Masse wegen der langsamen Filtrationsgeschwindigkeit der plattenförmigen kristallinen Substanzen Schwierigkeiten bereiteten, hat es sich gezeigt, dass im Rahmen des erfindungsgemässen Verfahrens die Alkalimetallarylalkanoatsalzkristallisation (aus dem vorliegenden Reaktionssystem) gut vonstatten geht, was vermutlich auf die völlig anderen Verunreinigungen und das verwendete Lösungsmittelsystem zurückzuführen ist.

Das Alkalimetallsalz der Arylalkancarbonsäure erhält man beispielsweise durch Verdünnen des Hydrolysereaktionsgemischs (bei Beendigung der Esterhydrolysereaktion) mit etwa 0,5 ml Wasser pro ml der verwendeten 50%igen alkalischen Metallhydroxidlösung und mit etwa 6 ml Heptan oder Hexan oder einer äquivalenten, mit Wasser nicht mischbaren organischen Flüssigkeit, pro ml der bei der Hydrolyse verwendeten Alkalimetallbaselösung, bei etwa 80–100 °C, vorzugsweise etwa 90 °C. Die hierbei erhaltene Lösung wird abgekühlt und gegebenenfalls mit einem Alkalimetallarylalkansäuresalz beimpft. Das Salzprodukt wird dann bei etwa 70 °C ausfallen bzw. kristallisieren gelassen.

Die erhaltene kristalline Aufschlammung des Salzprodukts wird abgekühlt und bei etwa 0–10 °C filtriert, worauf das abfiltrierte kristalline Salz mit einer organischen Flüssigkeit, z.B. Heptan, gewaschen wird. Die Chloralkoholnebenprodukte, die neutralen Verunreinigungen und der Hauptteil der (die Verfärbung hervorruhenden) Substanzen werden mit dem Filtrat entfernt. Darüber hinaus erfolgt eine merkliche Steigerung des Alkalimetallarylalkansäureprodukts. Saure Nebenprodukte, z.B. die isomeren Säuren, die aus Kohlenwasserstoffen oder sonstigen aromatischen Ausgangsmaterialien beispielsweise über eine Friedel-Crafts-Reaktion entstanden und durch das Verfahren durchgeschleppt wurden, lassen sich in dieser Stufe des Verfahrens in höchst wirksamer Weise von dem gewünschten Endprodukt abtrennen.

Der Verlust an der gewünschten Arylalkancarbonsäure sowie ihres Salzes ist minimal, wenn man die Verbesserung des Produkts zu diesem Zeitpunkt ins Kalkül zieht. Es hat sich gezeigt, dass der Reinheitsgrad des Salzprodukts etwas durch die Konzentration der Base, die Menge des verwendeten Wassers und die Kristallisationsbedingungen gesteuert wird. Das Alkalimetallsalzprodukt braucht in dieser Stufe nicht getrocknet zu werden, es kann vielmehr direkt in die Säureisolierungsstufe überführt werden.

Das kristalline Salz wird vorzugsweise unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 40 °C in Wasser gelöst und nach Einstellen des pH-Werts auf etwa 8,0–9,0, vorzugsweise auf etwa 8,5, erforderlichenfalls entfärbt.

Eine Isolierung des Alkalimetallsalzes durch Kristallisation ist einer Isolierung durch Lösungsmittelextraktion überlegen, da die Kristallisationsmassnahmen weniger zeitaufwendig sind und eine Reihe von Lösungsmittelextraktionen vermeiden. Ferner können die Reaktionsgemischvolumina bei hochselektiver Entfernung einer Reihe von Nebenprodukten und allenfalls geringfügigem Verlust an dem gewünschten Säureprodukt gering gehalten werden.

Mögliche Arylalkancarbonensäureisolierung

Nachdem das Alkalimetallalkansäuresalz in Wasser gelöst ist, wird die erhaltene Lösung beispielsweise mit Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure oder einer äquivalenten Säure auf einen niedrigen pH-Wert, z.B. auf einen pH-Wert von 1,0 oder weniger, angesäuert. Die hierbei gebildete Arylalkancarbonensäure wird meist bei einer Temperatur von 40–55 °C in ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel, z.B. Hexan oder Heptan, extrahiert. Die Volumina an den organischen Lösungsmitteln werden zweckmässig so niedrig wie möglich, z.B. auf 2–4 ml Lösungsmittel pro Gramm Arylalkancarbonensäure im Gemisch gehalten, um die Konzentration des Säureprodukts so hoch wie möglich zu halten und um später möglichst wenig Lösungsmittel entfernen zu müssen.

Die erhaltene konzentrierte Lösung der Arylalkancarbonensäure lässt sich dann gewöhnlich mit einer wässrigen phosphatgepufferten Alkalimetallbaselösung eines pH-Werts von etwa 7,0 bis etwa 8,0, vorzugsweise von etwa 7,5, waschen, wobei aus der organischen Lösungsmittellösung wirksam eine Reihe von im Rahmen des Verfahrens gebildeter schwächer polarer Verunreinigungen oder Nebenprodukte entfernt werden.

Nach Abtrennung der wässrigen Pufferwaschlösungsschicht aus der organischen Lösungsmittellösung der gebildeten Säure wird die Konzentration der Arylalkancarbonensäure in der Lösung vorzugsweise durch Destillation oder Zusatz eines Lösungsmittels eingestellt. Die gereinigte organische Lösung des Arylalkancarbonensäureprodukts wird dann gewöhnlich auf etwa 35–40 °C abgekühlt und mit kristallinem Säureprodukt beimpft. Die Temperatur des Gemischs wird im allgemeinen während einer Kristallisationsdauer von etwa 0,5–1 h (auf dem angegebenen Wert) gehalten, um die Kristallentwicklung zu begünstigen. Danach wird meist das Gemisch langsam auf 20–30 °C und schliesslich zur Isolierung der gereinigten kristallinen Säure auf 0 bis –20 °C gekühlt.

Verfahrensnebenprodukte, die mit der Arylalkancarbonensäure als solcher nicht verwandt sind, z.B. das Halogenalkanolnebenprodukt aus der Esterhydrolyse, etwas flüssige Alkancarbonensäure, z.B. 2-Ethylhexansäure aus dem Katalysator, und zweiwertige Zinkverbindungen werden bei Durchführung der geschilderten Massnahmen wirksam auf Werte unterhalb akzeptabler Mengen entfernt.

Die α -Halogenketale (I) werden aus α -Halogenketonen hergestellt. Die α -Halogenketone erhält man

1. durch Friedel-Crafts-Reaktion des aromatischen Kohlenwasserstoffs oder einer aromatischen Verbindung, beispielsweise von Isobutylbenzol oder 6-Methoxynaphthalin mit einem α -Halogenacylhalogenid, z.B. α -Chlorpropionylchlorid oder α -Brompropionylbromid u.dgl. nach dem Fachmann bekannten Verfahren oder

2. durch Halogenieren des jeweiligen C_6 - bis C_{12} -aromatischen Ketons in bekannter Weise.

Durch Umsetzung eines C_6 - bis C_{12} -aromatischen α -Halogenalkylketons mit dem gewünschterweise substituierten 1,3-Glycol wird das α -halogensubstituierte 1,3-Dioxanketalausgangsmaterial gebildet.

Die Ketalisierung kann in üblicher bekannter Weise mit Hilfe des gewünschten Glycols in Gegenwart eines Säurekatalysators in einer organischen Flüssigkeit, die in Form eines azeotropen Gemischs mit dem bei der Umsetzung des Glycols mit dem Keton als Nebenprodukt gebildeten Wasser aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, erfolgen. Geeignete organische Flüssigkeiten sind Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Tetrachlorethan, Hexan, Heptan und dergleichen.

Die Einführung des Halogenatoms in α -Stellung der Carbonylgruppe oder des Ketalgruppenkohlenstoffatoms kann mit Hilfe eines üblichen Halogenierungsmittels, z.B. Sulfurylchlorid Phosphortrichlorid oder -tribromid, Kupfer(II)-chlorid, Kupfer(II)-bromid, N-Bromsuccinimid, N-Chlorphthalimid, Pyridinperchlorid, Pyrrolidonperbromid oder den analogen Jodiden, insbesondere den Bromiden und vorzugsweise den Chloriden, bewerkstelligt werden.

Die Ketalisierung und α -Halogenketalumlagerung sowie die Esterhydrolyse können ohne Isolieren der Zwischenprodukte im selben Reaktionsgefäss durchgeführt werden.

Die als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der α -Halogenketalreaktionsteilnehmer (I) verwendeten Ketone erhält man beispielsweise durch Friedel-Crafts-Reaktion aus C_6 - bis C_{12} -substituierten, einen aromatischen Ring enthaltenden Verbindungen mit dem gewünschten Alkanoylhalogenid oder α -Halogenalkanoylhalogenid in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder eines sonstigen Lewis-Säurekatalysators.

Beispiele für zur Herstellung wertvoller Säuren nach dem Verfahren gemäss der Erfindung verwendbare α -Halogenketone sind:

6-Methoxy-2-naphthyl-1-chlorethylketon,
3-Phenoxyphenyl-1-chlorethylketon,
4-Isobutylphenyl-1-chlorethylketon,
3,4-Dichlorphenyl-1-chlorethylketon,
4-Methoxyphenyl-1-chlorethylketon,
3'-Fluor-4'-phenylphenyl-1-chlorethylketon und die entsprechenden 1-Bromethylketone.

Beispiele für erfindungsgemäss einsetzbare α -Halogenketale sind:

2-(1-Bromethyl)-2-(6'-methoxynaphthyl)- 4-methyl-1,3-dioxan,
2-(1-Chlorethyl)-2-(6'-methoxynaphthyl)- 5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Chlorethyl)-2-(3-phenoxyphenyl)- 4,6-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Chlorethyl)-2-(4'-isobutylphenyl)- 5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Brompropyl)-2-(4-methoxyphenyl)- 5,5-dimethyl-1,3-dioxan,
2-(1-Chlorethyl)-2-(3,4-dichlorphenyl)- 4-ethyl- 1,3-dioxan und
2-(1-Chlorethyl)-2-(3'-fluorbiphenyl)- 5-phenyl- 1,3-dioxan.

Aus Kostengründen, der leichten Durchführbarkeit des erfindungsgemässen Verfahrens und der Produktausbeute eignen sich als Dioxanreaktionsteilnehmer besonders gut die unter Verwendung von Neopentylglycol-(2,2-dimethyl-1,3-propanediol) hergestellten α -Chlorketalderivate der betreffenden aromatischen Ketone.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen. In den Beispielen ist unter «Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit» eine Aussenkühlung des Gefässes mit Hilfe eines Alkohol/Wasser- oder Glycol/Wasser-Gemischs zu verstehen. «Be» bedeutet die «Baume-Säuredichtemethode» zur Angabe der Konzentration der verwendeten Säure.

Beispiel 1

Herstellung von Ibuprofen über Chlorketal/Zinkcarbonylat

(a) Herstellung von 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon. Ein mit Glas ausgekleideter Reaktor wird mit 18 kg (0,138 kg Mole) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 22 kg Methylenchlorid beschickt, worauf das Gemisch durch Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit auf -5°C gekühlt wird. Dem gekühlten Gemisch werden dann innerhalb von 1 h 15 kg (0,118 kg Mole) α -Chlorpropionylchlorid einverleibt. Nach 15-minütigem Rühren des Gemischs werden unter Aufrechterhaltung der Reaktortemperatur von 0°C bis -5°C innerhalb 1 h 14,4 kg (0,108 kg Mole) Isobutylbenzol zugegeben. Nun wird die Lösung 30 min lang gerührt. Die Beendigung der Umsetzung wird durch gas/flüssigkeitschromatographische Analyse verfolgt. Die erhaltene Lösung wird innerhalb von 1 h in eine Lösung von 26,6 kg Chlorwasserstoffsäure von 20°Be und 38,6 l eines durch Kühlung mittels einer Kühlflüssigkeit auf etwa -10°C vorgekühlten Wassers zugegossen. Die Abschrecktemperatur wird bei $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Schliesslich wird die wässrige Phase mit

1. 14,5 kg Methylenchlorid und 12 l Wasser und

2. $2 \times 7,5$ kg Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann zweimal mit 0,88 kg Natriumbicarbonat in 19,6 l Wasser bis zu einem pH-Wert von 7–8 gewaschen, worauf die Lösung zu einem Öl eingengt wird. Die noch heisse ölige Lösung wird mit 42 kg Heptan versetzt, wobei die Temperatur über 50°C gehalten wird.

Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse des erhaltenen isolierten Reaktionsprodukts zeigt, dass kein Isobutylbenzol mehr vorhanden ist und 96,85% 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon vorhanden sind.

(b) Herstellung des Neopentylketals des in Stufe (a) erhaltenen 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketons.

Das rohe Chlorketon in Heptan aus Stufe (a) wird in einen mit 15,6 kg (0,15 kg Mole) Neopentylglycol und 2 l Wasser gefüllten, mit Glas ausgekleideten Reaktor eingetragen. Danach wird das Gemisch auf 90°C erhitzt und mit 0,318 kg (3,2 Mole) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Danach wird das Gemisch auf eine Rückflusstemperatur von $97\text{--}107^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Das Wasser wird durch azeotrope Destillation entfernt. Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse eines aliquoten Teils des Reaktionsgemischs nach 8 h zeigt, dass die Umsetzung vollständig ist. Nach dem Abkühlen auf $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ wird das Reaktionsgemisch mit 1,084 kg (12,9 Mole) Natriumbicarbonat und 16 l Wasser versetzt. Danach wird die wässrige Phase mit 2,2 kg Heptan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 16 l Wasser gewaschen. Nun wird das erhaltene Neopentylchlorketal unter Vakuum vom Heptan befreit und zu einem gelben Öl eingengt. Letzteres wird ohne Reinigung weiterverwendet.

Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse des Reaktionsprodukts zeigt das Vorhandensein von 94,3% Chlorketal und 0,9% Ausgangschlorketon (I), bezogen auf ein Flächenprozent bei der Integration der Gas/Flüssigkeitschromatographie.

(c) Herstellung des 3-Chlor-2,2-dimethylpropylesters von Ibuprofen.

Das rohe, gelbe, ölige Ketal aus Stufe (b) wird in einem Reaktor auf 140°C erhitzt, wobei sämtliches vorhandene Heptan entfernt wird. Danach wird der Reaktorinhalt innerhalb von 1 h langsam mit 0,340 kg (0,97 Mol) an in 1 l Heptan gelöstem Zink-2-ethylhexanoat (Katalysator in flüssiger Form) versetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemischs auf etwa $140\text{--}150^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Bei der Katalysatorzugabe läuft eine schwach exotherme Reaktion ab, so dass die Katalysatorzugabe langsam erfolgen muss, um die Temperatur des Gemischs innerhalb eines Bereichs von $135\text{--}150^{\circ}\text{C}$ zu steuern. Unter diesen Bedingungen destilliert das Heptanlösungsmittel für den Katalysator nahezu augen-

blicklich aus dem Gemisch ab, so dass das Reaktionsgemisch aus dem α -Halogenketal und dem Zinksalzkatalysator im wesentlichen aus einem blanken oder unverdünnten Gemisch besteht. Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse aliquoter Teile des Reaktionsgemischs zeigen, dass die Umlagerungsreaktion in 2 h im wesentlichen beendet ist. Das hierbei erhaltene schwarze ölige Reaktionsgemisch wird auf $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gekühlt und zur Absorption der Zinkverbindungen im Gemisch mit 1 kg eines handelsüblichen Filtrationshilfsmittels versetzt. Nach Zugabe von 34 kg Heptan und 30-minütigem Rühren wird das mit Heptan verdünnte Gemisch zur Entfernung der Feststoffe filtriert. Der erhaltene Filterkuchen wird mit 10 kg Heptan gewaschen. Die Lösung wird durch ein mit 1 kg handelsüblicher Aktivkohle und 4 kg Filtrationshilfsmittel gefülltes Spezialfilter gepumpt und auf 2 h rezykliert. Schliesslich wird die Aktivkohle und das Filtrationshilfsmittel in dem Spezialfilter mit 17 kg Heptan gespült.

Eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse der Filtratlösung zeigt, dass sie, bezogen auf eine Flächenintegration, 95,7% des 3-Chlor-2,2-dimethylpropylbuprofenesters und 1,7% des 1-Chlorethyl-4-isobutylphenylketon-Reversionsprodukts enthält.

(d) Herstellung des Natriumbuprofensalzes

Die in Stufe (c) erhaltene Chloresterylösung wird auf eine Rückflusstemperatur von $95\text{--}100^{\circ}\text{C}$ erhitzt und innerhalb von 20 min mit 13 kg einer 30%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 40 min lang auf einer Rückflusstemperatur von $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Danach zeigt eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse eines aliquoten Teils des Reaktionsgemischs, dass die Reaktion beendet ist. Während der anschliessenden langsamen Zugabe von 6,4 l Wasser wird die Temperatur des Reaktionsgemischs über 75°C gehalten. Nach beendeter Wasserzugabe wird das Gemisch auf 70°C gekühlt und mit 30 g qualitativ hochwertigen Natriumbuprofens beimpft. Die erhaltene Aufschlämmung wird innerhalb von 2 h auf 0°C gekühlt und 30 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Der nach dem Filtrieren erhaltene Natriumbuprofenkuchen wird schliesslich mit 60 kg Heptan gewaschen und getrocknet.

(e) Herstellung von Ibuprofen aus dem Natriumsalz.

Das in Stufe (d) erhaltene Natriumsalz von Ibuprofen wird in einen mit Glas ausgekleideten Reaktor gefüllt und in 130 l Wasser aufgeschlämmt. Danach wird das Salz durch Erwärmen auf 60°C in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 35,9 kg Heptan werden der Lösung noch 12,9 kg Chlorwasserstoffsäure von 20°Be zugesetzt, wobei die Temperatur auf 60°C gehalten wird. Der pH-Wert der Mischung beträgt nun 1,3. Danach wird die wässrige Phase mit 12,5 kg Heptan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit einer Pufferlösung eines pH-Werts von 7,5 (7,25 l 0,1 N NaOH und 120 g KH_2PO_4 in 8,9 l Wasser) gewaschen. Die Heptanlösung wird dann auf 71 l destilliert und auf 0°C gekühlt, um das Ibuprofen zur Kristallisation zu bringen. Das auskristallisierte Ibuprofen wird abfiltriert, worauf der Filterkuchen mit 20 l Heptan gewaschen wird. Nach dem Trocknen mit Stickstoff erhält man 18,4 kg Ibuprofen (82,8% aus Isobutylbenzol).

Die Ibuprofenausbeute dieses Verfahrens lässt sich noch weiter erhöhen, da die Mutterlauge aus der Ibuprofenfällung noch Ibuprofen enthält (entsprechend 3–5% Ausbeute) und die Mutterlauge – statt in zeit- und kostenaufwendiger Weise aufgearbeitet zu werden – in das Verfahren rückgeführt wird.

Beispiel 2

Herstellung von Naproxen

Entsprechend Beispiel 1, jedoch unter Ersatz des Isobu-

tylbenzols durch 6-Methoxynaphthalin bei der Umsetzung mit dem α -Chlorpropionylchlorid in Stufe (a) erhält man 1-Chlorethyl-6-methoxy-2-naphthylketon. Danach wird das 1-Chlorethyl-6-methoxy-2-naphthylketon wie in Stufe (b) von Beispiel 1 in Heptan mit Neopentylglycol zu dem Neopentylketal des Ketons (2-(1-Chlorethyl)-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan) umgesetzt. In Stufe (c) wird dieses α -Chlorketal bei einer Temperatur von etwa 135–150 °C mit einer Lösung von Zink-2-ethylhexanoat in Heptan gemischt. Bei dieser Temperatur destilliert das Heptan ab. Ferner kommt es hierbei zu einer Umlagerung des α -Chlorketals zu dem 3-Chlor-2,2-dimethylpropylester der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure. Das hierbei erhaltene Öl wird nach dem Abkühlen mit einem Filtrationshilfsmittel zur Adsorption von Zinkverbindungen behandelt und dann mit Heptan verdünnt, gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit Aktivkohle und einem Filtrationshilfsmittel behandelt, um farbige Verunreinigungen zu entfernen. Die derart geklärte Chloresterslösung wird entsprechend Stufe (d) von Beispiel 1 mit einer wässrigen Base gemischt, um den Ester zu hydrolysieren und das Natrium-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionatsalz zu bilden. Danach wird das gebildete Natriumsalzzwischenprodukt aus dem Gemisch durch Verdünnen mit Wasser, Abkühlen, Beimpfen mit Natriumnaproxen[natrium-2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionat]-Kristallen und Kühlen auf 0 °C aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt bzw. zur Kristallisation gebracht. Der ausgefallene kristalline feste Niederschlag wird abfiltriert, mit Heptan ge-

waschen und gegebenenfalls getrocknet. Danach werden entsprechend Stufe (d) von Beispiel 1 die Natriumnaproxen-Kristalle durch Verdünnen mit Wasser und Heptan, Ansäuern entsprechend Stufe (e) von Beispiel 1, Trennen der wässrigen und organischen flüssigen Phasen und Waschen der organischen flüssigen Phase mit einer wässrigen Pufferlösung in die freie Naproxensäure-[2-(6'-methoxy-2-naphthyl)-propionsäure] überführt. Nach dem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels verbleibt als Rückstand die praktisch reine Naproxensäure. Diese kann weiter gewaschen und mit Stickstoff getrocknet werden, wobei man eine Naproxensäure von Arzneimittelqualität zur Herstellung von Arzneimitteltzubereitungen erhält.

Beispiel 3

Umlagerung von 2-(1-Chlorethyl)-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-5,5-dimethyl-1,3-dioxan zu Ibuprofen-3-chlor-2,2-dimethylpropylester mit Zinkneodecanoat

Ein Gemisch aus 35,46 g Rohketal und 2,27 g Zinkneodecanoat wird unter Rühren und unter Stickstoffatmosphäre in einem 140 °C heißen Ölbad 1 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen zeigt eine gas/flüssigkeitschromatographische Analyse, dass mehr als 99% Ausgangsverbindung in den gewünschten Ester überführt sind.

In ähnlicher Weise lassen sich entsprechend der folgenden Tabelle auch andere Zinkcarboxylate zum Einsatz bringen.

Beispiel Nr.	Katalysator	Mol-%	Lösungsmittel	Konzentration in g/ml	Temperatur in °C	Dauer in h	Umwandlungsgrad in %
4	Znpropionat	5	–		144	2	98,7
5	Znisovalerat	2,5	–		143	2	96,8
6	Zn-2-ethylhexanoat	2,5	–		145	< 1	100
		2,5	Chlorbenzol	(0,7)	140	< 1	99,3
			Heptan	(0,7)	110	> 5	73,4 ^a
			Octan	(1,4)	135	3	98,6
7	Znoctanoat	1,3	–		127	2	99,1
	Zn(acac) ₂ ^c	10	–		145	7	93,5 ^b
	Znacetat	11	–		145	4	90,2 ^b
	Zn Cl ₂ ^c	2,8	–		145	2	87,0 ^b

a) Umwandlung nach 5 h: unvollständig

b) Lediglich zu Vergleichszwecken

c) Zn(acac)₂ = Zink-bis-(2,4-pentandionat)

Beispiel 8

Herstellung von 4-Butyl- α -methylbenzoesigsäure

Entsprechend Beispiel 1 wird n-Butylbenzol in 2-Chlor-1-[4-n-butylphenyl]-1-propanon umgewandelt. Letzteres wird dann in das Ketal 2-(1-Chlorethyl)-5,5-dimethyl-2-[4-n-butylphenyl]-1,3-dioxan überführt. Bei der Behandlung des Ketals mit 1 Mol-% Zn-2-ethylhexanoat ohne Lösungsmittel bei 145 °C während 3 h erhält man den 4-n-Butyl- α -methylbenzoesigsäure-3-chlor-2,2-dimethylpropylester. Letzterer wird dann in einer Gesamtausbeute von ungefähr 80% in die 4-n-Butyl- α -methylbenzoesigsäure überführt.

Kernresonanzspektrum (CDCl₃): δ = 0,90 (t, 3H, J = 6H_z), 1,1–1,8 (m, 4H), 1,45 (d, 3H, J = 7H_z), 2,55 (t, 2H, J = 7,5H_z), 3,64 (q, 1H, J = 7H_z) und 7,13 (AB_q, 4H, J = 9H_z, $\Delta\gamma_{AB}$ = 7,9H_z);

IR-Spektrum (blanke Probe) cm⁻¹: 2932, 1709, 1513, 1459, 1413, 1378, 1232, 1073, 932, 862 und 839.

Beispiel 9

Herstellung von 2-(1-Chlorethyl)-4-methyl-2-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-1,3-dioxan

Ein Gemisch aus 40,0 g rohen 2-Chlor-1-[4-(2-methylpropyl)-phenyl]-propanons, 80,0 g 1,3-Butandiol und 3,3 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wird im Vakuum (ungefähr 3325 bis 6650 Pa) auf etwa 100 °C erhitzt, so dass eine langsame Destillation erfolgt. Nach 6 h wird das Gemisch auf 25 °C gekühlt. Danach wird die obere Glycolschicht mit 2 × 30 ml Hexan extrahiert. Die untere Produktschicht wird mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung verdünnt und mit 3 × 30 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexanfraktionen werden mit 2 × 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen im Vakuum erhält man 50,1 g des gewünschten Ketals in Form eines bernsteinfarbenen viskosen Öls. Dieses kristallisiert beim Stehen teilweise aus.

Kernresonanzspektrum (CDCl₃): δ = 0,90 (d, 6H, J = 7H_z), 1,19 (d, 3H, J = 6H_z), 1,33 und 1,40 (d, 3H-gesamt, ⁶⁵J = 6H_z und J = 6H_z), 1,78 (m, 3H), 2,42, (d, 2H, J = 7H_z), 3,80 (m, 4H) und 7,13 (AB_q, 4H, J = 9H_z, $\Delta\gamma_{AB}$ = 15,6H_z).