

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	472098		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

5 FEB. 1979 472,098

**PATENTE DE INVENCION**

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C;AGAK		

54	TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de un complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromo propiónico".	

71	SOLICITANTE (S)
SYNTEX CORPORATION	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Edificio Pacific Atlantic Bank, Sixth Floor, Avenida Federico Boyd nº 10, Panamá (República de Panamá).	

72	INVENTOR (ES)
Gary J. Matthews y Robert A. Arnold.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas	

Uno de los métodos de síntesis más frecuentemen-  
te empleados para la preparación de ácidos arilalcanoicos  
ha consistido en la copulación de un reactivo organometáli-  
co arílico con un derivado de ácido haloalcanoico tal como  
5 un éster de ácido haloalcanoico. Este método ha probado ser  
particularmente importante para la preparación del valioso  
agente antiinflamatorio ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propió-  
nico. En particular, para la preparación de este compuesto,  
se han utilizado copulaciones que implican los reactivos de  
10 un éster de ácido alfa-halopropiónico y 2-(6-metoxinaftil)-  
cobre (patente de los Estados Unidos 3.658.863), zinc (pa-  
tente de los Estados Unidos 3.663.584) y cadmio (patente de  
los Estados Unidos 3.658.858 y 3.694.476). Una desventaja de  
estos métodos consiste en que el reactivo organometálico uti-  
15 lizado para la copulación debe ser preparado a partir del co-  
rrespondiente reactivo de Grignard, necesitando por lo tanto  
una reacción química adicional, reactivos adicionales, etc.

En la memoria de publicación alemana 2.145.650 se  
describió la copulación directa de halogenuros de aril-magne-  
sio con 2-yodopropionato de potasio. Más recientemente, en  
20 la patente de los Estados Unidos 3.959.364, se mostró que  
podría efectuarse una copulación directa mejorada mediante  
reacción de un reactivo de Grignard arílico con las sales de  
litio, sodio, magnesio o calcio de ácido 2-bromopropiónico  
25 con la estructura  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{X})\text{COM}$  en que X es bromo y M repre-  
senta  $\text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{O}(\text{Mg})_{1/2}$  ó  $\text{O}(\text{Ca})_{1/2}$  (véase Tabla II de la  
patente de los Estados Unidos 3.959.364). No obstante, se ha

5 encontrado que la preparación de ácidos 2-aril-propiónicos, especialmente el valioso compuesto ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, por este método, adolece de un cierto número de desventajas inherentes que incluyen la preparación de una sal de halopropionato en los medios disolventes apróticos que deben ser empleados para la reacción de copulación, conduciendo a malos resultados para preparaciones a gran escala.

10 Por lo tanto, sería extremadamente valioso tener un procedimiento de copulación que utilizase un reactivo de Grignard arílico y un apropiado derivado de ácido halopropiónico que proporcionasen los deseados ácidos 2-aril-propiónicos con facilidad y con rendimiento y pureza reproduciblemente altos, y que fuese adaptable con facilidad a producción comercial a gran escala.

15 El presente invento se relaciona con la preparación de conocidos y valiosos agentes antiinflamatorios, más específicamente ácidos 2-aril-propiónicos, tales como ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, que está descrito en la patente de los Estados Unidos 3.904.682. Más específicamente, 20 el presente invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de estos valiosos agentes terapéuticos.

25 Todavía más específicamente, el presente invento concierne a un procedimiento de copulación directa en el cual un deseado bromuro de aril-magnesio es copulado con un complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico, con alto rendimiento, para proporcionar el co-

correspondiente ácido 2-aril-propiónico. Toda referencia a ácidos 2-aril-propiónicos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes se relaciona con la forma racémica de estos compuestos.

5 Ilustrativos de los ácidos 2-aril-propiónicos cuya preparación está dentro del ámbito del presente invento son aquellos en que el radical arílico es

6-metoxi-2-naftilo, es decir ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico;

10 4-alcoholfenilo, en que "alcohol" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena recta y de cadena ramificada, que tienen de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo,

15 ácido 2-(4-metilfenil)-propiónico, ácido 2-(4-isopropilfenil)-propiónico y ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico; y

4'-fluoro-4-bifenilo, por ejemplo ácido 2-(4'-fluoro-4-bifenil)-propiónico.

20 Tal como se ha mencionado anteriormente, la patente de los Estados Unidos 3.959.364, de la técnica anterior, describe la preparación de ácidos arilalcanoicos por la copulación directa de un reactivo de Grignard arílico con las sales de Na, Li, Ca<sub>1/2</sub> y Mg<sub>1/2</sub> de ácido alfa-bromopropiónico.

25 Se ha encontrado ahora que, sorprendentemente, resulta una reacción de copulación mejorada si se emplea, en lugar de las sales antes mencionadas, un complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico, es

decir una especie con la fórmula  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COO-MgX}$  en que X es cloro o bromo. En efecto, una comparación directa de la sal de magnesio de ácido alfa-bromopropiónico (preparada por ambos métodos descritos en la patente de los Estados Unidos 3.959.364) y el presente nuevo complejo demuestra una notable diferencia de rendimiento en los productos finales obtenidos (aproximadamente una diferencia de dos veces), y se expone con mayor detalle en los ejemplos. Una ventaja adicional del presente procedimiento de copulación consiste en que sus rendimientos no son afectados por la preparación del complejo de halogenuro de magnesio mixto en la extensión en que los rendimientos del procedimiento de copulación de la patente de los Estados Unidos 3.959.364 son afectados por el método de preparación de la sal de 2-bromopropionato (véase patente de los Estados Unidos 3.959.364, columna 3 líneas 10 y 11).

El complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico puede ser preparado por tratamiento del ácido libre con un reactivo de Grignard apropiado. Si bien la naturaleza del radical hidrocarbonado del reactivo de Grignard no es crítica, se prefiere que el hidrocarburo libre formado en la reacción de ácido alfa-bromopropiónico con el reactivo de Grignard no interfiera con la etapa de copulación o con el tratamiento. Como consecuencia de ello, son particularmente apropiados reactivos de Grignard derivados de hidrocarburos que son gaseosos o líquidos a las temperaturas de reacción, por ejemplo compuestos de Grignard

de alcohol-magnesio con 1 a 12 átomos de carbono o compues-  
tos de Grignard de aril-magnesio con 6 a 9 átomos de carbono.  
Reactivos de Grignard específicos que pueden ser empleados  
para este fin son cloruro de metil-magnesio, bromuro de me-  
5 til-magnesio, cloruro de etil-magnesio, bromuro de etil-mag-  
nesio, cloruro de isopropil-magnesio, cloruro de fenil-magne-  
sio y cloruro de orto-, meta- o para-tolil-magnesio y simi-  
lares. Son particularmente preferidos el cloruro de metil-  
magnesio y el bromuro de metil-magnesio, toda vez que están  
10 fácilmente disponibles en el comercio, son baratos, y condu-  
cen a la formación de gas metano que escape de la mezcla de  
reacción y no interfiere durante la reacción o el tratamien-  
to. Se ha encontrado que, sorprendentemente, la reacción por  
adición de uno de los reactivos de Grignard antedichos con  
15 ácido alfa-bromopropiónico da como resultado principalmente  
la formación del complejo antes mencionado. La reacción por  
adición del reactivo de Grignard a través del radical carbo-  
nilo del ácido carboxílico, que es una reacción que normal-  
mente se podría esperar que ocurriese en un amplio grado, re-  
sulta ser mínima incluso cuando se emplea un exceso sobre el  
20 equimolar de reactivo de Grignard.

La preparación del complejo de halogenuro de mag-  
nesio mixto se lleva a cabo normalmente en un medio disol-  
vente aprótico que comprende un éter tal como dietiléter,  
25 tetrahidrofureno, 1,2-dimetoxi-etano, di-(n-butil)-éter y  
similares. El medio disolvente puede incluir otros disolven-  
tes apróticos tales como hidrocarburos aromáticos, por ejem-

plo, benceno o tolueno. Un medio disolvente preferido para la preparación del complejo es tetrahydrofurano. Aunque no es estrechamente crítico el orden de adición de los reactivos, se prefiere normalmente añadir el reactivo de Grignard al ácido alfa-bromopropiónico. El reactivo de Grignard, en solución, está preferiblemente en una concentración 1 a 4 M, lo más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 M. Es deseable una solución compleja final para utilizarse en la etapa de copulación directa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 M, preferiblemente de alrededor de 1,0 a 1,5 M. La temperatura de la etapa de formación de complejo es mantenida normalmente entre alrededor de -20 y +30°C, preferiblemente entre alrededor de -10 y +20°C.

La reacción de copulación propiamente dicha se realiza apropiadamente poniendo en contacto una solución del complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico con el bromuro de arilmagnesio en un medio disolvente orgánico aprótico anhidro. Medios disolventes apropiados para la reacción incluyen éteres orgánicos y mezclas de éteres orgánicos con hidrocarburos aromáticos tal como se han mencionado arriba para la etapa de formación de complejo. Un medio disolvente particularmente preferido para la reacción de copulación es tetrahydrofurano. Se prefiere que la solución de bromuro de aril-magnesio esté en una concentración entre 0,5 y 2 M, lo más preferiblemente de alrededor de 1,0 M.

El procedimiento de copulación propiamente dicho

puede ser llevado a cabo dentro de un margen de temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente +100°C, preferiblemente entre alrededor de 10 y 60°C. Se prefiere particularmente dejar que la temperatura suba gradualmente durante la etapa de reacción por adición hasta alrededor de 40-60°C y luego vuelva a la temperatura ambiente hasta que se haya alcanzado el deseado grado de reacción.

Aunque la reacción de copulación se puede realizar utilizando los reactivos en proporciones variables entre sí, se prefiere que se utilicen cantidades aproximadamente equimolares del complejo de halogenuro de magnesio mixto y del reactivo de Grignard arílico. Proporciones preferidas son de aproximadamente 0,9 : 1,1 a 1,1 : 0,9 de complejo : reactivo de Grignard.

La reacción se puede llevar a cabo poniendo en contacto convenientemente los dos reaccionantes en el medio disolvente de cualquier manera convencional en la técnica. No obstante, se prefiere particularmente añadir el complejo de halogenuro de magnesio mixto al reactivo de Grignard y mantener a estos reactivos en mezcla íntima hasta que está esencialmente completa la reacción deseada.

El tiempo necesario para la realización de la deseada reacción será influido, desde luego, por la elección particular de reaccionantes, disolventes y temperatura de reacción, y ordinariamente será ajustado por el técnico experto para permitir la máxima producción óptima del producto deseado. No obstante, de modo general, dicho tiempo de

reacción estará en el margen de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 horas, estando usualmente en el margen de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas.

Después de que la reacción de copulación se ha desarrollado hasta el deseado grado de completamiento, la mezcla de reacción que contiene el complejo copulado  $\text{ArilCH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$ , es inactivada o apagada con un ácido diluido, preferiblemente un ácido mineral acuoso diluido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico de la manera convencional para reacciones de Grignard. El producto de ácido 2-aryl-propiónico libre puede luego ser aislado y purificado desde la mezcla de reacción apagada, por medios convencionales tales como extracción con un álcali acuoso (por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio acuoso), separación de la fase alcalina acuosa respecto de la fase orgánica y acidificación de la fase alcalina acuosa para liberar el ácido deseado, que opcionalmente puede ser extraído en un disolvente orgánico o purificado directamente de la manera usual, por ejemplo por lavado y/o cristalización.

Si se desea, el producto de reacción bruto puede ser convertido directamente en un derivado farmacéuticamente aceptable del ácido carboxílico, tal como una sal, un éster o una amida del mismo, o puede ser desdoblado en isómeros ópticos.

El procedimiento del presente invento se lleva a cabo con facilidad y de manera conveniente a una amplia escala, y proporciona rendimientos de producto purificado dan-

tro del margen de 50 a 75%.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimiento del presente invento. No se pretende que limiten de ninguna manera el espíritu o el alcance del invento.

#### PREPARACION 1

##### Preparación de bromuro de 2-(6-metoxinaftil)-magnésio

2-bromo-6-metoxinaftaleno (23,7 g, 0,1 moles) es disuelto en tolueno (30 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) con calentamiento. Luego, esta solución es añadida durante un período de 10 a 15 minutos a un exceso de magnesio metálico (3 g, 0,12 moles), tolueno, (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción es luego enfriada y agitada durante una hora adicional a 25-30°C.

Después la mezcla de reacción es separada del magnesio en exceso y transferida a un recipiente seco y limpio bajo nitrógeno, y es almacenada a 10°C para proporcionar un reactivo de Grignard 1,0 M.

Procediendo de una manera similar, el reactivo de Grignard puede ser preparado utilizando tetrahidrofurano como el único disolvente.

Similarmente, utilizando menos disolvente, se puede preparar un reactivo de Grignard más concentrado, por ejemplo 1,5 M.

#### PREPARACION 2

##### Complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido

##### alfa-bromopropiónico

15,3 g (0,1 moles) de ácido alfa-bromopropiónico y 40 ml de tolueno son enfriados a 10°C y se añade luego lentamente una solución de 50 ml de bromuro de metil-magnesio 2 M en tetrahidrofurano/tolueno (1:1), manteniendo la temperatura a 10-20°C durante el tiempo de adición de 15-20 minutos. Luego la mezcla de reacción es agitada a 5°C durante 20 minutos adicionales para proporcionar una solución 1,1 M del complejo.

Procediendo de una manera similar, el complejo de halogenuro de magnesio mixto puede ser preparado utilizando tetrahidrofurano como el único disolvente.

Similarmente, el bromuro de metil-magnesio puede ser reemplazado por otros reactivos de Grignard tales como cloruro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de fenilmagnesio, y similares, en concentraciones que varían entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 M.

El complejo de cloruro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico (preparado tal como arriba se describe utilizando  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  3 M en tetrahidrofurano) fue aislado en forma cristalina como su tetrahidrofurano-monoésterato después de separar por destilación tetrahidrofurano de una solución en tetrahidrofurano, y fue analizado: p.f.<sup>x</sup> 147-155°C; IR<sup>x</sup> (KBr) 1625, 1450, 1420, 1372, 1291, 1200, 1070, 1030, 988, y 890  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN<sup>x</sup> ( $\text{D}_2\text{O}$ ) delta 1,8 (multiplete 7) 3,7 (multiplete, 4), y 4,35 ppm (cuarteto, J=7). Análisis elemental calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrClMgO}_3$ : Mg, 8,57%; Cl, 12,49%. Encontrado: Mg, 8,63%, Cl, 12,97%.

\*p.f. = punto de fusión; \*IR=infrarrojos; \*RMN = resonancia magnética nuclear.

### PREPARACION 3

#### Preparación de bromuros de arilo-magnesio

5 0,025 moles de bromuro de arilo son disueltos en tetrahidrofurano (18ml). Luego esta solución es añadida a un exceso de magnesio metálico (3g, 0,02 moles), y tetrahidrofurano (7 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura es mantenida a 50-60°C con enfriamiento durante el periodo de adición de 10-15 minutos. Luego la mezcla de reacción es separada del exceso de magnesio y transferida a un recipiente seco y limpio bajo nitrógeno, y es almacenada a 10°C para proporcionar un reactivo de Grignard 1,0 M. Se prepararon de esta manera los siguientes reactivos de Grignard:

- 10
- 20
- bromuro de 2-(6-metoxinaftil)-magnesio;
  - bromuro de 4-(4'-fluorobifenil)-magnesio;
  - bromuro de 1-(4-isopropilfenil)-magnesio;
  - bromuro de 1-(4-isobutilfenil)-magnesio;
  - bromuro de 1-(4-metilfenil)-magnesio.

### PREPARACION 4

#### A. Preparación del complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico.

25 Acido alfa-bromopropiónico (3,8 g, 0,025 moles) es disuelto en tetrahidrofurano (8 ml) y la solución es enfriada a -10°C. A esta solución se añade cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (8 ml) durante un periodo de

15 minutos al tiempo que se mantiene la temperatura en  $-10$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Esto proporciona una solución molar  $1,1 \text{ M}$  del complejo que es almacenada a  $0^{\circ}\text{C}$  o por debajo de esta temperatura hasta su utilización.

5 Similarmente, reemplazando cloruro de metilmagnesio  $3 \text{ M}$  por bromuro de metilmagnesio  $1 \text{ M}$ , se puede preparar el correspondiente complejo de bromuro de magnesio.

B. Preparación de la sal de magnesio de ácido alfa-bromopropiónico.

10 Acido alfa-bromopropiónico ( $3,8 \text{ g}$ ,  $0,025 \text{ moles}$ ) es disuelto en metanol ( $6 \text{ ml}$ ) y la solución es enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A esto se añade un metóxido de magnesio  $0,5 \text{ M}$  en solución en metanol ( $25 \text{ ml}$ ) durante un período de diez minutos, al tiempo que se mantiene la temperatura en  $-10$  a  $0^{\circ}\text{C}$ .

15' Luego se elimina metanol bajo presión reducida para rendir la sal sólida, que es secada en vacío a  $50^{\circ}\text{C}$  durante doce horas para proporcionar la sal de magnesio seca ( $4,1 \text{ g}$ ,  $0,0125 \text{ moles}$ , pureza  $97,2\%$ ). Esta sal es disuelta en  $19 \text{ ml}$  de tetrahidrofurano para la reacción de copulación.

20 EJEMPLO 1

A. La solución del complejo procedente de la Preparación 2 es añadida lentamente a la solución de Grignard procedente de la Preparación 1, manteniendo la temperatura en  $15-20^{\circ}\text{C}$  durante el tiempo de adición de  $10-15$  minutos. La mezcla de reacción es dejada calentarse hasta la temperatura ambiente y luego es agitada durante dos horas. Después, la mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo y se añade una solución de  $20 \text{ ml}$  de ácido clorhídrico

12 N y 150 ml de agua. Tras agitar durante 5 minutos, el sistema de dos fases es filtrado y la torta de filtración es lavada con 55 ml de tolueno y 50 ml de agua. La fase orgánica es extraída con solución de hidróxido de potasio al 10%

5 (2 x 150 ml) y los extractos básicos combinados son lavados con tolueno (30 ml) y neutralizados con ácido clorhídrico 12 N a pH1. El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico sólido blanco es filtrado en vacío y secado a 55°C en vacío para proporcionar 15,2 g (66%), punto de fusión 149,5-153,5°C.

10 B. Alternativamente, tras filtración, la fase orgánica puede ser extraída con solución de hidróxido de potasio al 10% (2 x 150 ml) que es lavada con tolueno (30 ml) y filtrada.

Se añaden 15 ml de metanol y 12 ml de tolueno y luego suficiente cantidad de ácido clorhídrico 12 N para llevar el pH a valores entre 4 y 5. La suspensión resultante es luego calentada a reflujo durante 1 hora, enfriada y filtrada. El precipitado es lavado con agua (20 ml), tolueno (2 x 3 ml) y hexano (2 x 3 ml), y es secado a 55°C en vacío para rendir 15,0 g (65,1%) de producto, punto de fusión 154,5-155°C.

20

#### EJEMPLO 2

67 ml de una solución de 1,5 M del complejo de cloruro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico en tetrahidrofurano (preparado utilizando cloruro de metilmagnesio 3 M) son añadidos lentamente a una solución enfriada (a 10°C) de bromuro de 2-(6-metoxinaftil)-magnesio 1,5 M en tetrahidrofurano (67 ml) a una velocidad tal que la temperatura es mantenida a 55°C o valores inferiores. La sus-

25

pensión resultante es agitada a 50°C durante una hora y luego calentada a reflujo, permitiendo que se separe por destilación 30-40% del tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es enfriada a 50°C, se añaden 30 ml de tolueno y la mezcla de reacción es apagada con ácido clorhídrico acuoso y tratada como en el Ejemplo 1B para proporcionar ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, punto de fusión 156-157°C, con un rendimiento de 73%.

### Ejemplo 3

10 A. La sal de magnesio de ácido alfa-bromopropiónico, es decir  $\overline{\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{COO}}\frac{1}{2}\text{Mg}$ , fue preparada haciendo reaccionar el ácido con 1/2 equivalentes molares de carbonato de magnesio, seguido por secado de la sal a 60°C en vacío.

15 El reemplazamiento del complejo de cloruro de magnesio mixto utilizado en el Ejemplo 2 por esta sal dió como resultado un rendimiento de producto de 34,7%.

20 B. La sal de la parte A fue preparada también utilizando 1/2 equivalente molar de metóxido de magnesio, siendo eliminado metanol como un azeótropo. La utilización de la sal en el método del Ejemplo 2 proporcionó un rendimiento de producto de 43,0 %.

### EJEMPLO 4

25 Se repitió el Ejemplo 3A, excepto que se añadió 1/2 equivalente molar de cloruro de magnesio anhidro a la sal de magnesio antes de la reacción de copólación. Se obtuvo un rendimiento de producto de 5,1 %.

EJEMPLO 5

Se repitió el método del Ejemplo 3B excepto que se emplearon cantidades equimolares de ácido alfa-bromopropiónico y metóxido de magnesio. El rendimiento de producto obtenido fue de 35,1 %.

EJEMPLO 6

Reacciones de copulación comparativas utilizando complejos de halogenuro de magnesio mixto y sales de  $Mg_{1/2}$ .

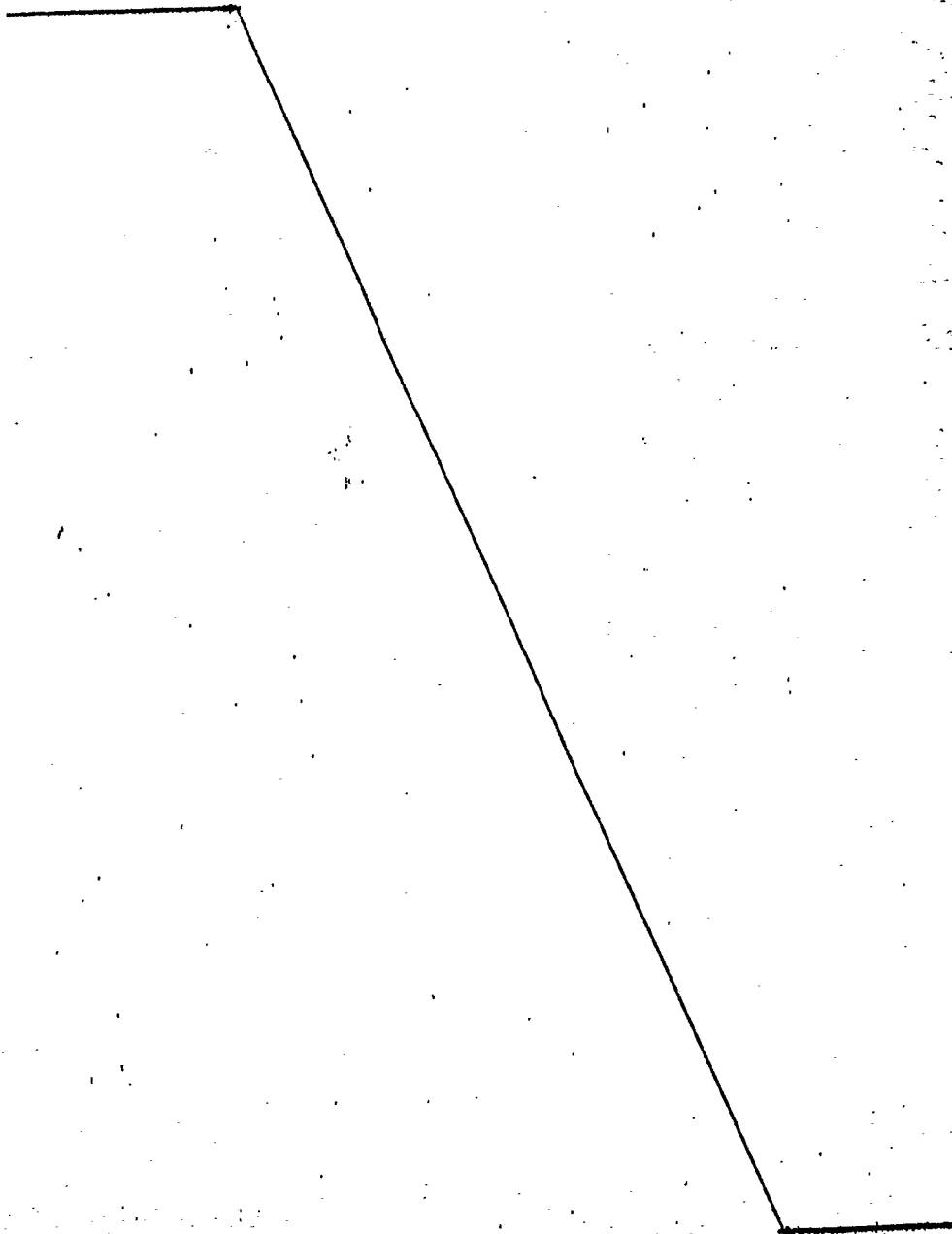
---

Las siguientes reacciones de copulación, (en la escala abajo indicadas), fueron llevadas a cabo utilizando el complejo de cloruro de magnesio mixto de ácido alfa-bromopropiónico (preparado como en la Preparación 4A) o la sal de magnesio de ácido alfa-bromopropiónico (preparada como en la Preparación 4B) con el correspondiente reactivo de Grignard (preparado como en la Preparación 3). El método (ilustrado para una escala de 0,025 moles) es como sigue:

La solución 1,0 M de bromuro de aril-magnesio es enfriada a 10°C y la solución de la sal de magnesio o del complejo de cloruro de magnesio en tetrahidrofurano es añadida a lo largo de un periodo de cinco minutos al tiempo que se mantiene la temperatura a 10° hasta 55°C. La mezcla de reacción es agitada luego a 25-30°C durante dos horas. Después, la mezcla de reacción es enfriada a 10°C y se añade una solución de ácido clorhídrico 12N (10 ml) y agua (50 ml). Se añade después tolueno (50 ml) y la fase acuosa es separada y desechada. La fase orgánica es extraída dos

veces con hidróxido de potasio al 10% (50 ml). Los extractos básicos son combinados y neutralizados con ácido clorhídrico para dar un precipitado que es filtrado y secado a 50°C.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla.



Esencia (Utilizando cantidades estequiométricas de reactivos)	Compuesto de Grignard arílico	Sali de Mg <sub>1</sub> /2 o complejo de MgCl	% de rendimiento bruto (g)	Comentarios	Rendimiento real
0,12 moles	Bromuro de 2-(6-metoxinaftil)-magnesio	MgCl	72,9 (20,1)	Pureza del producto=96,0%	70%
0,12 moles	Bromuro de 2-(6-metoxinaftil)-magnesio	Mg <sub>1</sub> /2	43,0 (11,9)	Pureza del producto=86,8%	37,4%
0,025 moles	Bromuro de 4-(4'-fluorobifenil)-magnesio	MgCl	60,6 (3,7)	Punto de fusión: 136-142°C; RMN conforme	≈60%
0,025 moles	Bromuro de 4-(4'-fluorobifenil)-magnesio	Mg <sub>1</sub> /2	28,6 (1,75)	Punto de fusión: 130-138°C	≈28%
0,05 moles	Bromuro de 1-(4-isopropilfenil)-magnesio	MgCl	55,2 (5,3)	RMN conforme punto de fusión: 58-64°C	≈55%
0,05 moles	Bromuro de 1-(4-isopropilfenil)-magnesio	Mg <sub>1</sub> /2	52,0 (5,0)	El producto puro en aproximadamente 50% mediante análisis de RMN-aceite	≈26%

Puede verse, de lo que antecede, que en cada caso se obtuvo un mayor rendimiento (aproximadamente 2 veces mayor) de producto con mayor pureza a partir del complejo de cloruro de magnesio mixto.

5 De una manera similar, se pueden lograr resultados comparables para la preparación de los siguientes ácidos 2-arilpropiónicos:

Acido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico

Acido 2-(4-metilfenil)-propiónico.

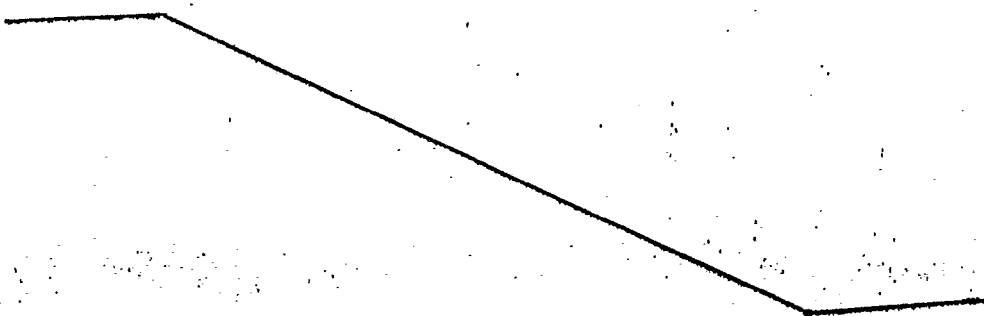
10 Si el antedicho método es interrumpido antes de apagar con ácido acuoso, y el disolvente es eliminado en vacío, se pueden aislar los complejos de halogenuro de magnesio copulados, Aril  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMgX}$  o ésteratos de los mismos.

15 El complejo de cloruro de magnesio mixto de ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico como su tetrahidrofurano monoésterato (pureza 98,1%) manifiesta las siguientes propiedades:

P.f. 113°C descomposición; IR (disco de KBr) 1600, 1450,

1410, 1260, 1210, 1155, 1025, 923, 885, 850, 805 y 750  $\text{cm}^{-1}$ ;

20 RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) delta (TMS) 1,4 (doblete, 2H), 1,8 (multiplete, 4H), 3,6 (multiplete, 5H), 3,9 (singulete, 3H), 7,5 (multiplete, 6H) ppm.



## - REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de un complejo de halogenuro de magnesio mixto de ácido alfa-bromo propiónico de la fórmula general  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})-\text{COOmgX}$ , en la que X es cloro o bromo, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido alfa-bromopropionico con un reactivo de Grignard - de alcohol-magnesio con 1 a 12 átomos de carbono o de aril-magnesio con 6 a 9 átomos de carbono, preferentemente cloruro de metil-magnesio y bromuro de metil-magnesio, teniendo lugar la reacción en un disolvente orgánico aprótico que comprende un éter.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porque el reactivo de Grignard está en una concentración 1 a 4 Molar, preferentemente de 2 a 3 Molar, manteniendo la temperatura entre  $-20$  y  $+30^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre alrededor de  $-10$  y  $+20^\circ\text{C}$ .

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE HALOGENURO DE MAGNESIO MIXTO DE ACIDO ALFA-BROMO PROPIONICO".

Tal como se describe y reivindica la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara .

Madrid, 27 JUL. 1978

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*