

Über die Synthese von 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure.

Von

G. Lock.

Aus dem Laboratorium der Arzneimittelfabrik Ebewe in Unterach am Attersee,
Oberösterreich.

(Eingelangt am 12. April 1955.)

Es werden zwei neue Synthesen der pharmakologisch interessanten 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure beschrieben. Die erste besteht in der Umsetzung der 3-Fluor-4-methoxy-phenylglyoxylsäure mit Hydrazin und Kaliumhydroxyd, die zweite in der Umsetzung von 3-Fluor-4-oxy-acetophenon mit Morpholin und Schwefel und folgender Hydrolyse des gebildeten Thiomorpholides.

Die als Thyreostaticum wirksame 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure ist von K. Kraft und F. Dengel¹ aus *o*-Fluoranisol über das 4-Chlor- und 4-Cyanmethylderivat erhalten worden. In vorliegender Arbeit wird in *o*-Fluoranisol eine andere kohlenstoffhaltige Gruppe, die Carbäthoxy-carbonylgruppe, mittels Oxalsäureäthylesterchlorids in Gegenwart von Aluminiumchlorid² eingeführt; es bildet sich glatt 3-Fluor-4-methoxy-phenyl-glyoxylsäure-äthylester (I), der mit verd. Schwefelsäure oder mit Natronlauge zu 3-Fluor-4-methoxy-phenyl-glyoxylsäure (II) hydrolysiert werden kann. Die Ketocarbonsäure II spaltet beim Erwärmen mit konz. Schwefelsäure Kohlenoxyd ab³ und geht in die bekannte 3-Fluor-4-methoxy-benzoessäure (III)^{4, 5} über, die durch Hydrolyse 3-Fluor-4-oxy-benzoessäure (IV)^{5, 6} liefert. Die Ketocarbonsäure II geht ander-

¹ Chem. Ber. 85, 577 (1952).

² L. Bouveault, Bull. soc. chim. France (3) 15, 1017 (1896). — K. Kindler, W. Metzendorf und Dschj-yin-Kwok, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 308 (1943).

³ L. Claisen, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 631 (1879).

⁴ J. English, J. F. Mead und C. Niemann, J. Amer. Chem. Soc. 62, 350 (1940).

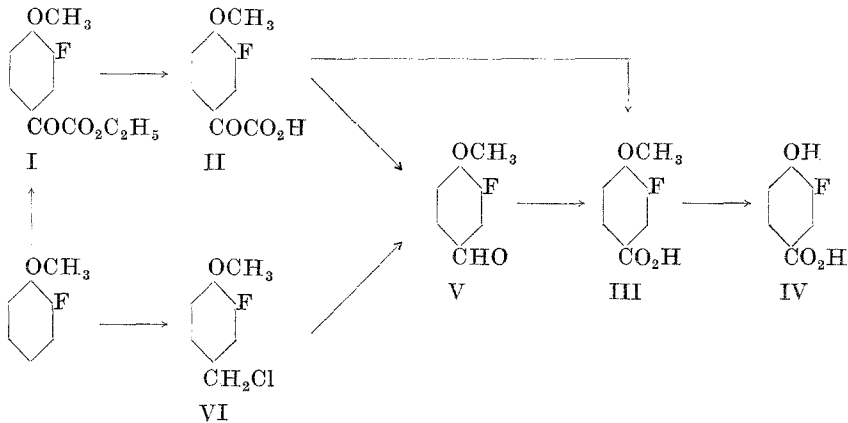
⁵ J. T. Minor und C. A. Vanderwerf, J. Org. Chem. 17, 1425 (1952).

⁶ L. N. Ferguson, J. C. Reid und M. Calvin, J. Amer. Chem. Soc. 68, 2502 (1946).

seits durch Kochen mit Anilin und folgender Hydrolyse² in *3-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd* (V)^{4, 7} über, der auch aus dem von *K. Kraft*⁸ beschriebenen *3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid* (VI) durch Umsetzung mit Hexamethylentetramin⁹ erhalten werden kann.

Die Chlormethylierung des *o*-Fluoranisols kann vereinfacht werden, die von *K. Kraft* angegebenen Zusätze von Äther, Zinkchlorid und Natriumchlorid sind unnötig, die optimale Reaktionstemp. liegt nicht bei 25°, man kann ohne Nachteil die Temp. auf 50 bis 70° steigen lassen und erspart das angegebene tagelange Stehenlassen bei Raumtemp. Der Schmp. von *3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid* steigt durch Kristallisation von 35° auf 38 bis 39°.

Der Ketocarbonsäureester I wird durch *Clemmensen-Reduktion*¹⁰ und durch die *Huang-Minlonsche* Modifikation der *Wolff-Kishner-Reaktion*¹¹ in *3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure* umgewandelt, die bereits von *K. Kraft* und *F. Dengel*¹ aus dem entsprechenden Cyanid erhalten worden ist. Diese Carbonsäure kann auch aus *3-Fluor-4-methoxy-benzylmagnesiumchlorid* und Kchlendioxyd in geringer Ausbeute her-



gestellt werden, das Hauptprodukt dieser Umsetzung ist *3,3'-Difluor-4,4'-dimethoxy-diphenyläthan*.

Die Hydrolyse der Methoxylgruppe in *3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure* gelingt außer mit Bromwasserstoff-Eisessig¹ auch mit Pyridinhydrochlorid¹² und durch Erhitzen mit gepulv. Kaliumhydroxyd und liefert *3-Fluor-4-oxo-phenylessigsäure*. Diese kann auch aus dem eingangs

⁷ G. Schiemann und W. Winkel Müller, J. prakt. Chem. (2) **135**, 101 (1932).

⁸ K. Kraft, Chem. Ber. **84**, 150 (1951).

⁹ M. Sommelet, C. R. acad. sci., Paris **157**, 852, 1443 (1913).

¹⁰ E. Clemmensen, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 60 (1914).

¹¹ Huang-Minlon, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2487 (1946); **71**, 3301 (1949).

¹² V. Prey, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 (1941); **75**, 537 (1942).

erwähnten Ester I und der Oxocarbonsäure II durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat und Kaliumhydroxyd unter geeigneten Bedingungen in einem Arbeitsgang erhalten werden, wobei neben der Hydrolyse des Esters Spaltung der Methoxylgruppe und Ersatz der Oxogruppe durch Wasserstoffatome eintritt.

3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure kann auch aus dem kürzlich von *J. T. Minor* und *C. A. Vanderwerf*⁵ beschriebenen 3-Fluor-4-oxy-acetophenon durch die Reaktion von *Willgerodt-Kindler*¹³ erhalten werden.

Experimenteller Teil.

3-Fluor-4-methoxy-phenyl-glyoxylsäure-äthylester (I).

250 g Aluminiumchlorid wurden in 600 ccm Nitrobenzol unter Kühlung gelöst, mit 250 g Oxalesterchlorid¹⁴ versetzt und unter Rühren bei Raumtemp. allmählich 156 g *o-Fluoranisol*^{4, 15} in 150 ccm Nitrobenzol zugegeben. Nach 4stünd. Rühren wurde auf Eis gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Extrakte mit Sodalösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand wurde im Vak. destilliert; zuerst ging Nitrobenzol über (Sdp.₁₀: 90 bis 110°), dann folgte bei 0,01 mm und 125° der Ketocarbonsäureester I als gelbliche, viskose Flüssigkeit, die beim Ausfrieren erstarrt und bei etwa 20° schmilzt. Ausbeute 235 g (84% d. Th.).

C₁₁H₁₁O₄F (226,2). Ber. C 58,4, H 4,9. Gef. C 58,0, H 5,0.

Semicarbazon: 2,2 g Ester I wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 1,3 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,8 g Kaliumcarbonat 1 Std. gekocht. Es wurden 1,35 g Semicarbazon vom Schmp. 120° erhalten.

C₁₂H₁₄O₄N₃F (283,25). Ber. N 14,84. Gef. N 15,01.

3-Fluor-4-methoxy-phenyl-glyoxylsäure (II).

a) 5,8 g Ester I wurden mit einem Gemisch von 10 ccm konz. Schwefelsäure, 30 ccm Essigsäure und 15 ccm Wasser 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Nach Fällung mit Wasser wurde in Soda aufgenommen, von harzigen Stoffen abfiltriert und das Filtrat angesäuert. Nach Umlösen des Rohproduktes aus Benzol wurden 1,8 g farblose Kristalle vom Schmp. 111 bis 112° (36% d. Th.) erhalten.

b) 113 g (0,5 Mol) Ester I wurden in verd. Natronlauge (22 g NaOH und 400 ccm H₂O) 1,5 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad unter Rühren erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther wurde die wäßr. Lösung angesäuert, ausgeäthert und abgedampft. Der Rückstand wurde aus einem Benzol-Benzin-Gemisch umkristallisiert: 77 g Ketocarbonsäure II vom Schmp. 112 bis 113° (77% d. Th.). Durch eine weitere Kristallisation aus der 10fachen Menge Benzol konnte der Schmp. auf 114° (korr.) erhöht werden.

C₉H₇O₄F (198,15). Ber. C 54,55, H 3,56. Gef. C 54,70, H 3,69.

¹³ *C. Willgerodt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2489 (1887). — *K. Kindler*, Ann. Chem. **431**, 193 (1922).

¹⁴ *R. Anschütz*, Ann. Chem. **254**, 18 (1890).

¹⁵ *G. Schiemann* und *Kühne*, Z. physik. Chem., Abt. A **156**, 414 (1931).

3-Fluor-4-methoxy-benzaldehyd (V).

a) Aus der Ketocarbonsäure II: 6 g II wurden mit 3 g Anilin 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde mit verd. Schwefelsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Sodalösung gewaschen, abgedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene Anil (Schmp. 77°) wurde mit 25%iger Schwefelsäure 30 Min. auf 100° erhitzt und der gebildete Aldehyd durch Ausäthern abgetrennt; gelbliche Kristalle vom Schmp. 31°^{4, 7}.

b) Aus 3-Fluor-4-methoxy-benzylchlorid (VI)⁸: 63 g o-Fluoranisol wurden mit 100 ccm Formalin (30%ig) versetzt und unter Rühren HCl eingeleitet, wobei Selbsterwärmung eintrat. Nach Sättigung wurde mit Wasser durchgeschüttelt, beim Erkalten erstarrte das ölige Reaktionsprodukt und war für eine Weiterverarbeitung genügend rein. Durch Vakuumdestillation (Sdp.₁₀: 125°) wurden Kristalle vom Schmp. 35° erhalten (76 g; 87% d. Th.); durch Kristallisation aus Alkohol konnte der Schmp. auf 38 bis 39° erhöht werden.

C₈H₈OFCI (174,5). Ber. Cl 20,31. Gef. Cl 20,45.

17,4 g (0,1 Mol) VI wurden mit einer Lösung von 14 g Hexamethylen-tetramin in 400 ccm verd. Alkohol (60%ig) am Rückflußkühler gekocht. Nach Verdünnung mit Wasser wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand ausgeäthert und die ätherische Lösung eingengt. Durch Schütteln mit 40%iger Natriumbisulfidlösung wurde eine feste Additionsverbindung erhalten, die abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Nach Erhitzen mit Sodalösung konnte durch Ausäthern der Aldehyd abgetrennt werden. Durch Vakuumdestillation bei 11 mm und 129 bis 132° wurde ein zu farblosen Kristallen erstarrendes Destillat vom Schmp. 30° erhalten (9 g; 60% d. Th.). Nach Kristallisation aus Petroläther-Benzol oder aus verd. Alkohol wurde der Schmp. 31° beobachtet.

C₈H₇O₂F (154,14). Ber. C 62,33, H 4,58. Gef. C 62,50, H 4,21.

Oxim: Aus molekul. Mengen Aldehyd, Hydroxylaminhydrochlorid und Soda wurde durch Kochen in verd. Alkohol ein Oxim in farblosen Nadeln vom Schmp. 130° erhalten.

C₈H₈O₂NF (169,1). Ber. N 8,28. Gef. N 8,1.

3-Fluor-4-methoxy-benzoesäure (III).

a) Aus der Ketocarbonsäure II: 10 g II wurden mit 50 ccm konz. Schwefelsäure 10 Min. auf 100° erhitzt, wobei lebhaft Gasentwicklung zu beobachten war. Nach Verdünnung mit Wasser wurde die erhaltene Fällung aus verd. Essigsäure umkristallisiert und zeigte den Schmp. 211 bis 212° (korr.) (Ausbeute 7 g).

b) Aus dem Aldehyd V: 1 g V wurde mit Wasser und überschüssigem Silberoxyd aufgekocht, filtriert, mit Salpetersäure angesäuert und die erhaltenen farblosen Flocken aus verd. Essigsäure umkristallisiert, Schmp. 210 bis 211°.

3-Fluor-4-oxo-benzoesäure (IV).

1 g III wurde in 10 ccm Pyridin gelöst, über die Lösung ein trockener HCl-Strom bis zur Sättigung geleitet und schließlich im Ölbad auf 200° 2 Stdn. erhitzt¹². Es wurden 0,8 g IV erhalten (Schmp. 161 bis 162°; korr.).

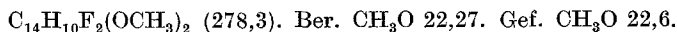
*3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid*⁸.

14 g VI wurden in 30 ccm Isopropanol gelöst, mit einer Lösung von 13 g Kaliumcyanid in 20 ccm Wasser versetzt und unter Rühren auf dem Wasserbad 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vak. destilliert. Ausbeute 11,2 g (85% d. Th.), Schmp. 40°. Durch Kristallisation aus Alkohol konnte der Schmp. auf 48 bis 49° erhöht werden.

3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure.

a) 10 g 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid wurden mit 50 ccm Salzsäure (d = 1,18) mehrere Tage stehen gelassen¹⁶, 50 ccm Wasser hinzugegeben und 12 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und Ausäthern wurden 10 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (Schmp. 115 bis 116°) erhalten.

b) 2,4 g Magnesium und 50 ccm Äther wurden allmählich mit 17,4 g VI versetzt, wobei unter Erwärmung eine Fällung farbloser Flocken erfolgte. Das Reaktionsgemisch wurde auf mit Äther versetztes festes Kohlendioxyd gegossen, mit verd. Natronlauge versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ergab nach Kristallisation aus Alkohol 11 g farblose Kristalle vom Schmp. 95 bis 96°, die sich als 3,3'-Difluor-4,4'-dimethoxy-diphenyläthan erwiesen.



Die alkalische Lösung wurde angesäuert, ausgeäthert und der Ätherrückstand aus verd. Essigsäure umkristallisiert: 3 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (Schmp. 114 bis 115°).

c) 7,5 g I wurden mit 15 g amalgam. Zink und 30 ccm 10%iger Salzsäure 5 Stdn. gekocht, wobei nach 30 Min. 5 ccm konz. Salzsäure hinzugegeben wurden¹⁰: 1,5 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (Schmp. 115°).

d) 3,2 g I wurden mit einem Gemisch von 3 g KOH, 20 ccm Äthylenglykol und 2 ccm Hydrazinhydrat 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt, die flüchtigen Anteile durch Erhitzen im Ölbad auf 220° abdestilliert und weitere 2 Stdn. bei 220° gehalten¹¹. Durch Lösen in Wasser, Ansäuern und Ausäthern wurden 1,6 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (Schmp. 115,5°) erhalten.

3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure.

a) 7,5 g I wurden unter Kühlung in 5 ccm Hydrazinhydrat eingetragen und 30 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 g gepulv. Kaliumhydroxyd zugegeben und allmählich auf 180 bis 200° im Ölbad erhitzt¹⁷. Bei der üblichen Aufarbeitung wurden 1 g Rohsäure (Schmp. 125°) und nach Kristallisation aus der gleichen Menge Wasser unter Zusatz von Norit 0,5 g farblose Kristalle von 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (Schmp. 132°) erhalten.

b) 50 g II wurden mit 50 ccm Hydrazinhydrat auf freier Flamme einige Min. erhitzt, abkühlen gelassen, 100 g Kaliumhydroxyd zugegeben und im offenen Kolben 1,5 Stdn. auf 180 bis 200° erhitzt. Wie oben wurden 47 g Rohsäure erhalten, die durch Kristallisation aus 35 ccm Wasser und Waschen mit Eiswasser 30 g 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (Schmp. 131°) ergaben.

¹⁶ W. Wenner, J. Org. Chem. 15, 548 (1950).

¹⁷ G. Lock, Chemie 58, 79 (1945); Österr. Chem.-Ztg. 50, 5 (1949).

Aus der Mutterlauge konnten durch wiederholte Kristallisation aus Wasser unter Zusatz von Norit noch 1,5 g reine Säure erhalten werden (Ausbeute 73,5% d. Th.).

c) 5 g 3-Fluor-4-methoxy-phenylelessigsäure wurden mit 22 g Pyridinhydrochlorid unter Feuchtigkeitsabschluß 3 Stdn. auf 200 bis 220° im Ölbad erhitzt, wobei nach der üblichen Aufarbeitung 3,2 g 3-Fluor-4-oxy-phenylelessigsäure (Schmp. 132°) erhalten wurden. Man kann auch das Ausgangsprodukt in 5 ccm Pyridin lösen, HCl über die Oberfläche leiten und allmählich wie oben erhitzen. Das dunkelgefärbte Produkt wurde durch Destillation im Hochvak. gereinigt; Ausbeute 3,1 g (Schmp. 132°).

Schließlich konnte die Methoxysäure (1 g) auch durch Erhitzen mit gepulv. KOH im Ölbad auf 180 bis 190° gespalten werden, Ausbeute 0,6 g 3-Fluor-4-oxy-phenylelessigsäure (Schmp. 132°).

d) 11,5 g (0,075 Mol) 3-Fluor-4-oxy-acetophenon⁵, 10 g Morpholin und 3,5 g Schwefel wurden im Ölbad 3 Stdn. auf 170 bis 190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit starker alkohol. Kalilauge 5 Stdn. gekocht, der Alkohol im Vak. abdestilliert, der Rückstand angesäuert, ausgeäthert und abgedampft, wobei 8 g Rohsäure (Schmp. 117 bis 122°) verblieben, die nach Kristallisation aus Wasser unter Zusatz von Norit 7,3 g farblose Kristalle vom Schmp. 130,5° lieferten, das sind 57% d. Th.