
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8000923**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van arylazijnzuuresters.**

⑤1 Int.Cl³.: C07C67/333, C07C69/612, A61K31/19.

⑦1 Aanvrager: Montedison S.p.A. te Milaan, Italië.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8000923.

②2 Ingediend 14 februari 1980.

③2 Voorrang vanaf 20 februari 1979.

③3 Land van voorrang: Italië (IT).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 2034879 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 22 augustus 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van arylazijnzouresters.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van esters van arylazijnzuren uit α -halogeen-alkyl-arylketonen. In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op de bereiding van esters van lagere alcoholen van arylazijnzuren, ook
5 wanneer ze aan de methyleengroep zijn gesubstitueerd, door herrangschikken van de corresponderende α -halogeen-alkylarylketonen met Ag verbindingen (I) in lagere alcoholen en in een zuur medium.

Uit de aldus bereide alkylesters is het mogelijk, desgewenst, de vrije zuren te krijgen door middel van de beschikbare
10 gebruikelijke methoden, zoals het hydrolyseren of het verschuiven met minerale zuren van de alkali-zouten bereid door reactie met alkali, enz.

De aldus verkregen produkten vormen een interessante klasse van verbindingen met een aanzienlijk aantal mogelijke
15 toepassingen, die aan technici in de verschillende industriële gebieden duidelijk zullen zijn.

Ze kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt als intermediaire verbindingen voor de verdere synthese van industriële produkten op het gebied van de organische chemie in het algemeen en
20 meer in het bijzonder voor de bereiding van de zogenaamde fijne chemicaliën, dat wil zeggen van produkten met een ruim toepassingsgebied voor parfums, fytofarmaceutische produkten (fenylazijnzuur), farmaceutische produkten, enz., dankzij de aanwezigheid op de " α " plaats met betrekking tot de carboxyester of carboxylgroep van een
25 arylgroep, die interessante mogelijkheden biedt voor reactie tot de verbindingen, die volgens de uitvinding verkregen kunnen worden.

In het bijzonder is het volgens de uitvinding mogelijk de alkylester te bereiden en bijgevolg het corresponderende vrije zuur, 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)- α -methylazijnzuur, dat, om

redenen van eenvoud en exactheid, hierna zal worden aangeduid als 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur, dat in de vorm (+) het best wordt toegepast op farmaceutisch gebied als ontstekingswerend, pijnstillend, koortswerend, jeukwerend enz. middel. Een dergelijke toepassing wordt uitgebreid in de literatuur beschreven, evenals de relevante farmaceutische preparaten, zoals oplossingen, suspensies, pillen, capsules, enz., welke inlichtingen hier als referentie zijn samengevat en opgenomen (zie bijvoorbeeld het Brits octrooischrift 1.211.134).

De uitvinding heeft derhalve, volgens een ander bijzonder en ondergeschikt aspect, tot doel het verschaffen van een verbeterde en economische werkwijze voor bereiden van het hiervoor genoemde 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (+) als farmaceutisch eindprodukt, bij voorkeur uitgaande van 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon, een op zich nieuwe tussenverbinding, waartoe de omvang van de uitvinding zich uitstrekt.

Aan de esters van de arylazijnzuren, die volgens de uitvinding kunnen worden verkregen, kan de algemene formule 1 van het formuleblad worden toegeschreven, waarin

Ar een arylgroep is, ook gesubstitueerd, met een aantal koolstofatomen variërend van 6-30;

R waterstof, een alkylgroep, ook gesubstitueerd, is met een aantal koolstofatomen variërend van 1-10;

R' het residu is van een mono-valente of poly-valente alkyl of cycloalkylalcohol met tot 10 koolstofatomen.

Bijgevolg zijn enkele methoden voor bereiden van arylazijnzuren voorgesteld. Ze kunnen bijvoorbeeld worden bereid uit benzylhalogeniden, ook gesubstitueerd, door alkalische cyanurering en daaropvolgende hydrolyse van de cyanogroep. Het 2-(4'-isobutylfenyl)propionzuur, een farmaceutisch produkt dat bekend is als "Ibuprofen" wordt bereid door laten reageren van NaCN met het corresponderend benzylchloride, gevolgd door methyleren en hydrolyseren (Amerikaans octrooischrift 3.385.886).

Het is een zaak van methoden die, behalve dat ze, wat de bereiding betreft, verschillend zijn van de methode die wordt

toegepast volgens de uitvinding, weinig mogelijkheden hebben voor
feitelijke toepassing op industriële schaal als gevolg van de veel-
heid en/of ingewikkeldheid van de vereiste produktietrappen, de
ingewikkeldheid van de toegepaste uitgangsmaterialen en de niet
5 altijd werkelijk interessante resultaten, die worden verkregen.

Ook zijn reacties beschreven, waarin arylazijnzuren worden verkregen door middel van herrangschikkingsmechanismen.

Bijvoorbeeld is de Willgerodt reactie bekend, waarin een alkylarylketon wordt omgezet in het amide of het ammonium-
10 zout van het corresponderend ω -aryl-alkaanzuur door reactie met ammoniumpolysulfide. De herrangschikking van de arylgroepen heeft steeds plaats aan het koolstofatoom, dat het verst verwijderd is van de carboxylgroep, en niet, zoals in de werkwijze volgens de uitvin-
ding, aan het koolstofatoom op de α -plaats met betrekking tot de
15 carbonylgroep; bovendien zijn de opbrengsten onvoldoende en de uitgangsverbinding is een alkylarylketon in plaats van het halogeenketon volgens de uitvinding.

Een andere herrangschikkingsreactie, uitgaande van acylhalogeniden, voert tot de arylazijnzuren door reactie met
20 het diazomethaan en daaropvolgende hydrolyse in aanwezigheid van Ag_2O .

Bijgevolg omvat de reactie het toepassen van diazomethaan en de vorming van een diazoketon, welke explosieve verbindingen zijn, wat moeilijk te verenigen is met een toepasbaar indu-
25 strieel proces. Bovendien wordt van de reactie vermeld, dat ze onregelmatig is en variabele opbrengsten geeft.

Tenslotte is ook beschreven het herrangschikken van alkylarylketonen tot methylesters van arylazijnzuren door middel van thalliumzouten, maar ook in dit geval kan de methode niet uit
30 toepassingsoogpunt als interessant beschouwd worden door de hoge giftigheid van de toegepaste thalliumzouten.

In het algemeen is de hiervoor vermelde literatuur niet expliciet gericht op het ter beschikking van de technici stellen van een goed gedefinieerd proces van industriële aard, dat geschikt
35 is voor bereiden van de arylazijnzouresters, die het onderwerp van de

uitvinding zijn.

Tenslotte is er ook beschreven het mechanisme van de dehalogenering van 1-benzoyl-1-broom-cyclohexaan door middel van AgSbF_6 in alcoholen, wat voert tot een ethyleenketon en ten dele tot
5 een transpositie ester 1-fenyl-1-carboxyalkyl-cyclohexaan.

Het is de bestudering van de dehalogenering van een bepaald tertiair aryl α -haloogeenketon, waarvan, anderzijds, in de literatuur expliciet is vermeld dat in de aanwezigheid van primaire of secundaire α -haloogeenketonen geen herrangschikkingsreactie
10 gekatalyseerd door zilverionen in alcoholen plaats hebben, op welke reacties de werkwijze volgens de uitvinding specifiek is gericht.

Tenslotte is beschreven het verkrijgen van het 2-methyl-2-fenylpropionzuur door herrangschikken van α -broomisobutyrofenon met AgClO_4 , in afwezigheid of in aanwezigheid van perchloorzuur.
15 De studie betreft het mechanisme van de werkwijze, waarin ook expliciet is vermeld dat de herrangschikking niet plaats heeft met primaire en secundaire α -haloogeenketonen, onafhankelijk van de aanwezigheid van het perchloorzuur, maar alleen met het onderzochte tertiaire α -haloogeenketon.

20 Met betrekking tot de stand van de techniek betreft de uitvinding daarom een verrassend overwinnen van een vooroordeel, dat in deze stand van de techniek aanwezig is. Volgens de stand van de techniek kunnen arylazijnzuuresters of zuren niet worden bereid in aanwezigheid van R-groepen met de formule 1, die verschillend zijn van waterstof (Willgerodt), of is het onmogelijk uit
25 te gaan van primaire en secundaire haloogeenketonen, als, in tegenstelling daartoe, verrassenderwijze plaats heeft in de werkwijze volgens de uitvinding.

Het is een doelstelling van de uitvinding een eenvoudige en economische methode te verschaffen, die kan worden toegepast voor de bereiding van arylazijnzuuresters met formule 1, door herrangschikken van de corresponderende α -haloogeenketonen met de formule 2 als hierna gedefinieerd, in slechts één trap en zonder de nadelen van de stand van de techniek.
30

35 In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking

op de bereiding van het 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (+) een nuttig farmaceutisch produkt.

Deze en nog andere doelstellingen, die duidelijker zullen worden uit de hierna volgende beschrijving, worden volgens de uitvinding gerealiseerd door een werkwijze voor bereiden van aryl-azijnzouresters met de formule 1, welke werkwijze gekenmerkt is, doordat men een α -halogeen-alkylarylketon met de formule 2, waarin Ar en R de hiervoor vermelde betekenissen hebben, en X chloor, broom of jood is, laat reageren met stoichiometrische hoeveelheden van tenminste een Ag verbinding (I) in een alcoholisch medium met de formule R'OH, waarin R' de bekende betekenis heeft, en in aanwezigheid van een zuur, bij een temperatuur variërend van 0° C tot het kookpunt van het reactiemengsel en bij omgevingsdruk.

Uit de esters kunnen de corresponderende zuren worden bereid door middel van eenvoudige gebruikelijke methoden, zoals basische hydrolyse enz.

De werkwijze kan schematisch worden voorgesteld door het onder A op het formuleblad weergegeven reactieschema, waarin Y het anion van een zilverzout (I) is en het zuur hierna beter zal worden gedefinieerd, terwijl de andere symbolen de hiervoor vermelde betekenissen hebben.

Daarom bestaat de werkwijze, meer expliciet, in laten reageren van een Ag zout (I) met het aryl- α -halogeen-keton (II) in een alcoholisch medium R'OH in aanwezigheid van een zuur bij kamertemperatuur.

Op deze wijze is het bijvoorbeeld mogelijk de produkten te krijgen met de formules 3, 4, 5, 6, 7, 8, en 9 van het formuleblad, die van bijzonder belang zijn in de farmacie.

De zuurgraad van het reactiemedium, die zich ontwikkelt van het begin van reactie (I), is voldoende voor de meeste reactieve α -halogeen-ketonen (II) voor verzekeren van de selectieve vorming van de arylazijnzouresters (I). Niettemin verdient het aanbeveling, in aanwezigheid van bepaalde aryl- α -halogeen-ketonen (II) of van alcoholen R'OH, en in het algemeen voor het verbeteren van de opbrengsten, aanvullend een zuur in het reactiemedium toe te passen.

Op deze wijze wordt de vorming van bijprodukten, zoals α -keto-ethers, enz., tot verwaarloosbare waarden verminderd.

In feite voert reactie (I), uitgevoerd volgens de hiervoor vermelde parameters, selectief en verrassenderwijze tot het verkrijgen van de arylazijnzouresters met de formule 1, uitgaande
 5 van aryl- α -halogeen-ketonen met de formule 2, door de herrangschikking van de arylgroep aan het primaire of secundaire koolstofatoom op de α -plaats met betrekking tot de carbonylgroep van het alkyl-aryl-halogeen-keton (II), onafhankelijk van de aanwezigheid van andere
 10 mogelijke vrije posities, in tegenstelling tot wat wordt beschreven of gesuggereerd door de stand van de techniek.

De aryl- α -halogeen-ketonen met de formule 2 zijn verbindingen, die op zich bekend zijn en in de handel verkrijgbaar, of ze worden bereid volgens bekende en gebruikelijke methoden.

15 Het keton bijvoorbeeld wordt bereid door laten reageren in nitrobenzeen van het aryl met het gewenste acylchloride, eveneens gesubstitueerd, in aanwezigheid van zuurkatalysatoren van het type van de Lewis zuren (AlCl_3 , SnCl_4 , enz.); uit het verkregen alkylarylketon wordt het α -halogeen-derivaat met de formule 2 verkregen door op gebruikelijke wijze halogeneren in een oplosmiddel (CCl_4)
 20 enz..

De bereiding van het 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur (+) is, als indicatie, een typische synthese uit 2-methoxy-naftaleen volgens de werkwijze van de uitvinding en wordt
 25 weergegeven door de vergelijking B van het formuleblad.

In de reacties 2 en 3 heeft X de reeds vermelde betekenis.

In vergelijking 1) wordt 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propanon bereid uit 2-methoxynaftaleen volgens gebruikelijke methoden door reactie met propionylchloride in nitrobenzeen of methyleenchloride en in aanwezigheid van AlCl_3 , als hiervoor beschreven.
 30

In vergelijking 2) wordt 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-halogeen-1-propanon verkregen uit de verbinding, die is gevormd in reactie 1 door gebruikelijke halogenering. Wanneer bijvoorbeeld
 35 X = Br, heeft de halogenering plaats in organische oplosmiddelen,

bijvoorbeeld tetrahydrofuran, methanol, met broom of andere broom donormiddelen.

Wanneer $X = Cl$, heeft de halogenering plaats met een mengsel in een organisch oplosmiddel (dimethylformamide, ethylacetaat) van $LiCl/Cu/Cl_2$ bij een temperatuur variërend van $50-90^{\circ} C$.
 5 Het verkregen chloorderivaat met de formule 10, dat wil zeggen 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon, is een op zich nieuwe verbinding, waartoe de uitvinding zich uitstrekt en deze verbinding is gekarakteriseerd in voorbeeld XVII.

10 Voorbeeld III stelt de reactie voor, die wordt uitgevoerd volgens de uitvinding.

De vergelijkingen 4 en 5 stellen voor de alkalische hydrolyse (NaOH) die voert tot het racemisch zuur (vergelijking 4) en de resolutie daarvan met cinchonidine (vergelijking 5) tot het
 15 gewenste 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (+). De methoden zijn de gebruikelijke.

4'-Methoxy-2-broomacetofenon, α -broomacetofenon, 1-(2'-naftyl)-2-broomethanon, 1-(1'-naftyl)-2-broomethanon, 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon, 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-
 20 chloor-1-propanon, 1-(4'-methoxyfenyl)-2-broom-1-butanon, 1-(4'-fenylfenyl)-2-broom-1-butanon, 1-(3'-fenoxyfenyl)-2-broom-1-propanon, enz. zijn doelmatig gebleken als α -halogeen-ketonen.

De reactie wordt uitgevoerd in een alcoholisch medium.

25 De alcoholen worden gekozen uit de alkyl en cycloalkylalcoholen met tot 10 koolstofatomen, of de voorlopers daarvan.

De term voorlopers heeft betrekking op verbindingen die, onder de reactie-omstandigheden en zonder deze reactie te storen, de vereiste alcohol $R'OH$ vormen.

30 Methyl en ethylalcoholen zijn doelmatig gebleken als $R'OH$ alcoholen; doelmatige voorlopers zijn de alkylorthoformiaten, het acetondimethylacetal, het $BF_3 \cdot 2CH_3OH$ complex, welke laatste verbinding ook de zuurfunctie heeft.

35 $BF_3 \cdot 2CH_3OH$ is een in de handel verkrijgbaar product, en kan in ieder geval worden verkregen uit BF_3 en methanol.

Ag zouten (I) van organische en/of anorganische anionen, ook met elkaar gemengd, en zilveroxyde worden toegepast.

Doeltreffende resultaten zijn verkregen door toepassen van tenminste een Ag zout, dat is gekozen uit: zilveracetaat, 5 AgSbF₆ (zilverbhexafluoratnimonaat), zilvernitraat, AgBF₄ (zilvertetrafluorboraat), AgClO₄ (zilverperchloraat), AgCF₃SO₃ (zilvert trifluor-methaansulfonaat), zilvercarbonaat, zilversulfaat of het oxyde.

Het gebruikte zuur wordt bij voorkeur gekozen uit de Lewis zuren in het algemeen, BF₃ (boortrifluoride), CF₃SO₃H (tri- 10 fluormethaansulfonzuur), HBF₄ (fluorboorzuur), CH₃SO₃H (methaansulfonzuur), H₂SO₄, complexen BF₃.2CH₃COOH, HBF₄.Et₂O (veretherd fluorboorzuur), complex BF₃.Et₂O (ethylboor-ethertrifluoride), en, voordelig, complex BF₃.2CH₃OH, dat, onder reactie-omstandigheden, zich gedraagt zowel als een zuur als een bron van alcohol CH₃OH.

15 In het algemeen is het mogelijk de zuren te gebruiken, waarvan het zilverzout tenminste ten dele oplosbaar is in het reactiemedium.

De reactie wordt, zoals hiervoor uiteengezet, uitgevoerd in aanwezigheid van een overmaat alcohol R'OH of de voorloper 20 daarvan, dat het reactiemedium is en bovendien werkt als reagens.

Niettemin is de werkwijze verenigbaar met de toepassing, indien gewenst, van werkelijk inerte oplosmiddelen, zoals bijvoorbeeld CH₂Cl₂, dichloorbenzeen, acetonitrile, enz.

De reactie wordt uitgevoerd in een gebruikelijke 25 inerte atmosfeer, zoals stikstof, argon, enz., en bij voorkeur in afwezigheid van licht. In een dergelijk geval kan de concentratie variëren over een ruim traject, dat niet kritisch is voor de reactie.

De kwantitatieve verhoudingen tussen het uitgangs- 30 aryl- α -halogeen-keton (II) en het zilverzout worden gehandhaafd volgens de stoichiometrie van de reactie, en efficiënte waarden liggen tussen ongeveer 0,2 en 2 molen Ag zout of oxyde per 1 mol α -halogeen- keton (II). Bij het einde van de reactie wordt het gereageerde zil- ver teruggewonnen als AgX halogenide en wordt geregenereerd en terug- gevoerd volgens gebruikelijke methoden, terwijl de hoeveelheden, in- 35 dien aanwezig, niet-gereageerd Ag zout (I) wordt teruggewonnen door

aanzuren (HCl) enz.

Alcohol R'OH of de voorloper daarvan worden toegepast in een molaire verhouding, variërend van ongeveer 1-200 molen per mol α -halogeen-keton (II).

5 Tenslotte wordt het zuur toegepast in een molaire verhouding met betrekking tot α -halogeen-keton (II), variërend ongeveer van 0,05-200 molen per mol halogeen-keton.

De temperatuur varieert, als hiervoor aangegeven, van 0° C tot het kookpunt van het mengsel; bij voorkeur is de temperatuur de kamertemperatuur.

10 Reactietijden in de orde van 5 min. tot 24 uren zijn gewoonlijk voldoende voor voltooiën van de reactie, afhankelijk van de overige gekozen parameters.

De werkwijze wordt het beste als volgt uitgevoerd.

15 De alcohol en achtereenvolgens het Ag zout (I) en het zuur worden in een thermisch geregelde reactor gebracht, die is voorzien van een roerder en een toevoegsysteem van de reagentia. Vervolgens wordt het aryl- α -halogeen-keton (II) in de gewenste verhouding aan het verkregen mengsel toegevoegd. De reactie wordt uit-

20 gevoerd bij kamertemperatuur, totdat ze voltooid is.

Na filtreren wordt het mengsel verdund met water en geëxtraheerd met ether, waarna het extract wordt gewassen en gedroogd, enz.

25 Het zuur wordt vervolgens verkregen door basische hydrolyse (NaOH) van de ester.

In het bijzonder wordt, volgens de uitvinding, 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur (+) verkregen uit het volgens de uitvinding bereide racemisch zuur volgens gebruikelijke scheidingsmethoden, zoals behandelen met cinchonidine, dihydrocinchonine, enz.

30 De werkwijze blijkt bijzonder voordelig te zijn, dankzij de milde werkomstandigheden en de hoge selectiviteit van het te verkrijgen produkt.

35 Andere voordelen zullen duidelijk worden uit de nu volgende voorbeelden, die echter uitsluitend ter toelichting zijn

gegeven.

De voorbeelden II en XIX zijn vergelijkingsproeven, die worden uitgevoerd zonder toepassen van zuren. Zoals duidelijk blijkt, zijn de zuuropbrengsten veel lager en wanneer de ether bij-
 5 produkt resultaten overheersen, zijn de reactietijden langer.

Voorbeeld I

Zilvertrifluormethaan-sulfonaat (3 g, gelijk aan 11,6 mmolen), trifluormethaan-sulfonzuur (6 g, gelijk aan 40 mmolen)
 10 werden onder een stikstofatmosfeer toegevoegd aan 10 ml methanol. Aan de aldus verkregen suspensie werden 4'-methoxy-2-broomacetofenon (2,3 g, gelijk aan 10 mmolen) toegevoegd.

Het mengsel werd magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, onder een stikstofatmosfeer en gedurende 2 uren bij 15° C.

15 Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd en in water verdund. Het werd geëxtraheerd met ethylether, het ether-extract werd met water gewassen, op anhydrisch natriumsulfaat gedroogd en vervolgens verdampt.

Door basische hydrolyse met waterige soda van 50 %
 20 in methanol werd uit het ruwe reactieprodukt 4'-methoxy-fenylazijn-zuur (1,2 g) verkregen met een opbrengst van 75 %, berekend op het uitgangsketon.

Voorbeeld II (vergelijkingsproef).

25 Ze werd uitgevoerd als beschreven in voorbeeld I, waarbij de reactie werd uitgevoerd in afwezigheid van zuur.

Door basische hydrolyse van het ruwe reactiepro-
 dukt was het mogelijk 4'-methoxy-fenylazijnzuur (0,45 g) te verkrij-
 gen met een opbrengst van 27 %, berekend als in voorbeeld I.

30

Voorbeeld III

4'-Methoxy-2-broomacetofenon (230 mg, gelijk aan 1 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van zilvertrifluormethaan-sulfonaat (308 mg, gelijk aan 1,2 mmolen) in trimethyl-orthoformiaat
 35 (2 ml). Het mengsel werd magnetisch geroerd in afwezigheid van licht,

in een stikstofatmosfeer, gedurende 4 uren bij 15° C.

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

5 Uit de gaschromatografische analyse van het ruwe reactieprodukt bleek, dat 37 % van het toegevoegde produkt was omgezet in methyl-4'-methoxy-fenylacetaat.

Voorbeeld IV

10 α -Broomacetofenon (1 g, overeenkomend met 5 mmolen) werd, in een stikstofatmosfeer, opgelost in 10 ml trimethylformiaat. Aan de oplossing werden trifluormethaan-sulfonzuur (0,85 g, gelijk aan 5 mmolen) en zilvertrifluormethaan-sulfonaat (1,5 g, gelijk aan 5,8 mmolen) toegevoegd. Het mengsel werd vervolgens magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, bij 15° C gedurende 15 24 uren. Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

Door basische hydrolyse van het reactieprodukt werd fenylazijnzuur (0,14 g) verkregen met een opbrengst van 20 %, berekend als in voorbeeld I.

20

Voorbeeld V

α -Broomacetofenon (1 g, gelijk aan 5 mmolen) werd in een stikstofatmosfeer opgelost in 10 ml trimethyl-orthoformiaat. Aan de oplossing werd zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen) en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (0,66 g, gelijk aan 5 mmolen) toegevoegd.

25

Het mengsel werd magnetisch geroerd in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, bij 50° C gedurende 1 uur en 30 min.

30 Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

Door basische hydrolyse van het ruwe reactieprodukt werd fenylazijnzuur (0,28 g) verkregen met een opbrengst van 42 %, berekend als in voorbeeld I.

35

Voorbeeld VI

1-(2'-Naftyl)-2-broomethanon (1,25 g, gelijk aan 5 mmolen) werd, in een stikstofatmosfeer, opgelost in 10 ml trimethylorthoformiaat.

5 Aan de oplossing werd zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen) en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (0,66 g, gelijk aan 5 mmolen) toegevoegd.

Het mengsel werd vervolgens magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, bij 50°C gedurende 1 uur en 15 min.

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-naftylazijnzuur (0,26 g) verkregen met een opbrengst van 28 %, berekend als in voorbeeld I.

15

Voorbeeld VII

1-(6'-Methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) werd in een stikstofatmosfeer opgelost in 10 ml trimethylorthoformiaat. Aan de oplossing werd zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen) en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (0,66 g, gelijk aan 5 mmolen) toegevoegd.

Het mengsel werd magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, gedurende 3 uren bij 30°C .

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,52 g) verkregen met een opbrengst van 45 %, berekend als in voorbeeld I.

25

Voorbeeld VIII

1-(6'-Methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) en zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen) werden in een stikstofatmosfeer toegevoegd aan 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

Het verkregen mengsel werd magnetisch geroerd in afwezigheid van licht in een stikstofatmosfeer gedurende 1 uur bij

35

15° C. Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct, werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,75 g) verkregen met een opbrengst van 70 %, berekend als in voorbeeld I.

5

Voorbeeld IX

Zilvercarbonaat (0,83 g, gelijk aan 3 mmolen) werd opgelost in 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, waarna 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) aan de oplossing werd toegevoegd in een stikstofatmosfeer.

10

Het aldus verkregen mengsel werd magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, gedurende 1 uur en 30 min. bij 15° C. Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

15

Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,82 g) verkregen met een opbrengst van 75 %, berekend als in voorbeeld I.

Het verkregen racemisch 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur werd opgelost in een mengsel van 15 ml methanol en 3,5 ml aceton.

20

Cinchonidine (1,07 g) werd opgelost in een mengsel van 11 ml methanol en 7 ml aceton.

De twee hete oplossingen werden met elkaar gemengd en liet men koelen tot kamertemperatuur.

25

Het zout, dat neersloeg, werd gefiltreerd en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en aceton, vervolgens werd het geschud in een mengsel van verdund waterstofchloride en benzeen voor verkrijgen van het vrije zuur.

Door verdampen van de organische laag werd 0,2 g (opbrengst 49 % van de theoretische waarde) 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur (+) met $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ verkregen.

30

Voorbeeld X

Zilveracetaat (0,97 g, gelijk aan 5,8 mmolen) werd opgelost in 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

35

1-(6'-Methoxy-2'-naftyl)-2-broom-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) werd in een stikstofatmosfeer, aan de oplossing toegevoegd. Het verkregen mengsel werd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, 1 uur en 30 min. bij 15° C geroerd.

5 Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur (0,7 g) verkregen, waarbij de opbrengst 65 % was, berekend als in voorbeeld I.

10 Voorbeeld XI

Zilveroxyde (0,7 g, gelijk aan 3 mmolen) werd opgelost in 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

15 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) werd, in een stikstofatmosfeer aan de oplossing toegevoegd.

Het aldus verkregen mengsel werd magnetisch geroerd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, gedurende 1 uur en 30 min. bij 15° C.

20 Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,7 g) verkregen met een opbrengst van 65 %, berekend als in voorbeeld I.

Voorbeeld XII

25 Dit werd uitgevoerd als beschreven in voorbeeld IX, met dien verstande dat de reactie werd uitgevoerd met een kleinere hoeveelheid $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (3,3 ml).

30 Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,7 g) verkregen met een opbrengst van 65 %, berekend als in voorbeeld I.

Voorbeeld XIII

35 Zilvercarbonaat (0,83 g, gelijk aan 3 mmolen) werd opgelost in 3,3 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, waarna 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon (1,245 g, gelijk aan 5 mmolen) in een stikstof-

atmosfeer aan de oplossing werd toegevoegd.

Het aldus verkregen mengsel werd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, 8 uren bij 40° C magnetisch geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct
5 werd 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)propionzuur (0,61 g) verkregen met een opbrengst van 65 %, berekend als in voorbeeld I.

Voorbeeld XIV

10 Dit werd uitgevoerd als beschreven in voorbeeld I, met dien verstande, dat de reactie werd uitgevoerd in ethanol (10 ml) in plaats van in methanol.

Door basische hydrolyse van het reactieproduct werd 4'-methoxy-fenylazijnzuur (0,69 g) verkregen met een opbrengst
15 van 42 %, berekend als in voorbeeld I.

Voorbeeld XV

Zilvercarbonaat (0,83 g, gelijk aan 3 mmolen) werd opgelost in 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, waarna in een stikstofatmosfeer aan de
20 oplossing werd toegevoegd 1-(4'-methoxy-fenyl)-2-broom-1-butanon (1,29 g, gelijk aan 5 mmolen).

Het verkregen mengsel werd magnetisch geroerd in afwezigheid van licht in een stikstofatmosfeer gedurende 1 uur en 30 min. en bij 15° C.

25 Het mengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(4'-methoxy-fenyl)butaan-1-ol (0,5 g) verkregen met een opbrengst van 52 %, berekend als in voorbeeld I.

30

Voorbeeld XVI

1-(1'-Naftyl)-2-broomaceton (1,25 g, gelijk aan 5 mmolen) werd in een stikstofatmosfeer opgelost in 10 ml trimethyl-orthoformiaat. Zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen)
35 en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (0,66 g, gelijk aan 5 mmolen) werd aan de oplossing

toegevoegd.

Het mengsel werd vervolgens magnetisch geroerd in afwezigheid van licht in een stikstofatmosfeer gedurende 1 uur en 30 min. bij 50° C.

5 Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 1-naftylazijnzuur (0,23 g) verkregen met een opbrengst van 25 %, berekend als in voorbeeld I.

10 Voorbeeld XVII

Zilvercarbonaat (0,83 g, gelijk aan 3 mmolen) werd opgelost in 10 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, waarna 1-(3'-fenoxyfenyl)-2-broom-1-propanon (1,53 g, gelijk aan 5 mmolen) in een stikstofatmosfeer aan de oplossing werd toegevoegd.

15 Het aldus verkregen mengsel werd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, 2 uren geroerd bij 15° C.

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als in voorbeeld I.

20 Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct was het mogelijk 2-(3'-fenoxyfenyl)-propionzuur te krijgen.

Het product werd geïdentificeerd door vergelijken met een bekend monster.

Voorbeeld XVIII

25 Zilvercarbonaat (0,5 g, gelijk aan 18 mmolen) werd opgelost in 30 ml $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$, waarna 1-(4'-fenylfenyl)-2-broom-1-butanon (9,1 g, gelijk aan 30 mmolen) in een stikstofatmosfeer aan de oplossing werd toegevoegd.

30 Het verkregen mengsel werd, in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, 20 uren geroerd bij 15° C.

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I.

35 Door basische hydrolyse van het ruwe reactieproduct werd 2-(4'-fenylfenyl)butaan-2-ol (2,9 g) verkregen met een opbrengst van 41 %, berekend als in voorbeeld I.

8000923

Voorbeeld XIX (vergelijkingsproef)

1-(6'-Methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon (1,47 g, gelijk aan 5 mmolen) en zilvertetrafluorboraat (1,2 g, gelijk aan 5,8 mmolen) werd, in een stikstofatmosfeer, toegevoegd aan 10 ml methanol. Het aldus verkregen mengsel werd magnetisch geroerd in afwezigheid van licht, in een stikstofatmosfeer, gedurende 24 uren bij 15° C.

Het reactiemengsel werd vervolgens behandeld als beschreven in voorbeeld I. Het ruwe reactieproduct bevatte 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-methoxy-1-propanon (0,66 g, opbrengst 55 %) berekend als in voorbeeld I, smeltpunt 58-60° C; 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur (0,195 g, opbrengst 17 %, berekend als in voorbeeld I).

15 Voorbeeld XX

Synthese van 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon (10).

Gedihydrateerd ramefnechloride (12,28 g, gelijk aan 0,072 mol) lithiumchloride (1,53 g, gelijk aan 0,036 mol) en 20 ml N.N-dimethylformamide werden gebracht in een driehalskolf met een inhoud van 50 ml, die was voorzien van een magnetische roerder, een thermometer en een borrelkoeler.

Na verhitten van het mengsel tot 80° C werd 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-1-propanon toegevoegd. Roeren had plaats gedurende 2 uren bij 80-90° C. Vervolgens werd het reactiemengsel gegoten op ijs, aangezuurd met waterstofchloride voor oplossen van het koperchloride, dat neersloeg. Het werd geëxtraheerd met ether, het etherextract werd gewassen met water, gedroogd met anhydrisch natriumsulfaat en verdampt. Verkregen werden 6,63 g produkt (10) (opbrengst 89 %), dat werd gekristalliseerd in ethanol (smeltpunt 77-80° C).

De elementair NMR, IR en massa analyse bevestigen de voorgestelde structuur (10).

35

8000923

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor de bereiding van de arylazijn-
zuuresters met de formule 1 van het formuleblad, waarin

Ar een arylgroep, ook gesubstitueerd, is met 6-
5 30 koolstofatomen;

R een waterstofatoom of een alkylgroep, ook ge-
substitueerd, is met 1-10 koolstofatomen;

R' het residu is van een mono- of poly-valente
alkyl of cycloalkylalcohol met tot 10 koolstofatomen,
10 met het kenmerk, dat men een α -halogeen-alkylarylketon met de formule
2 van het formuleblad, waarin Ar en R de hiervoor vermelde betekenis-
sen hebben en X is gekozen uit chloor, broom en jood, laat reageren
met tenminste een Ag (I) verbinding in een alcoholisch medium met
de formule R'OH, waarin R' de reeds vermelde betekenis heeft, en in
15 aanwezigheid van een zuur, bij een temperatuur van 0° C tot het
kookpunt van het reactiemengsel en bij een druk, die gelijk is aan de
omgevingsdruk.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat de Ag (I) verbinding een zout is van een organisch en/of anorga-
20 nisch zuur, bij voorkeur gekozen uit het acetaat, nitraat, carbonaat,
sulfaat, hexafluorantimoniaat, tetrafluorboraat, perchloraat, tri-
fluormethaansulfonaat of zilveroxyde.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het
kenmerk, dat het alcoholisch medium met de formule R'OH gekozen wordt
25 uit de alkyl en cycloalkylalcoholen en polyalcoholen met tot 10
koolstofatomen, of voorlopers daarvan.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk,
dat het alcoholisch medium wordt gekozen uit methylalcohol en ethyl-
alcohol.

5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, met het
kenmerk, dat het alcoholisch voorloper medium wordt gekozen uit de
30 alkylorthoformiaten, het acetondimethylacetaal en complex $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

6. Werkwijze volgens één der voorgaande conclu-
sies, met het kenmerk, dat het zuur wordt gekozen uit de zuren, waar-
35 van het zilverzout tenminste ten dele oplosbaar is in het reactie-

8000923

medium, en bij voorkeur wordt gekozen uit de Lewis zuren, boortri-
fluoride, trifluormethaansulfonzuur, fluorboorzuur, methaansulfonzuur,
zwavelzuur, veretherd fluorboorzuur en zuurcomplexen $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$,
 $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$.

5 7. Werkwijze volgens één der voorgaande conclu-
sies, met het kenmerk, dat ongeveer 0,2-2 molen van de Ag verbinding
per mol van het uitgangs α -halogeen-alkylarylketon (II) worden toe-
gepast.

10 8. Werkwijze volgens één der voorgaande conclu-
sies, met het kenmerk, dat het alcoholisch medium met de formule
 $\text{R}'\text{OH}$ of de voorloper daarvan wordt toegepast in een molaire verhou-
ding, die gelegen is tussen 1 en ongeveer 200 molen per mol van het
uitgangs α -halogeen-alkylarylketon (II).

15 9. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies,
met het kenmerk, dat het zuur wordt toegepast in een molaire verhou-
ding, die is gelegen tussen 0,05 en ongeveer 200 molen per mol van
het uitgangs α -halogeen-alkylarylketon (I).

20 10. Werkwijze volgens één der voorgaande conclu-
sies, met het kenmerk, dat het α -halogeen-alkylarylketon met de
formule (II) wordt gekozen uit 4'-methoxy-2-broomacetofenon, α -broom-
acetofenon, 1-(2'-naftyl)-2-broomethanon, 1-(1'-naftyl)-2-broometha-
non, 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-broom-1-propanon, 1-(6'-methoxy-2'-
naftyl)-2-chloor-1-propanon, 1-(4'-methoxyfenyl)-2-broom-1-butanon,
1-(3-fenoxyfenyl)-2-broom-1-propanon, 1-(4'-fenylfenyl)-2-broom-1-
25 butanon.

30 11. Werkwijze voor de bereiding van de methyl of
ethylesters van 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur, met het ken-
merk, dat men een 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-halogeen-1-propanon,
waarin het halogeen is gekozen uit chloor, broom en jood, laat rea-
geren met een stoichiometrische hoeveelheid van tenminste een Ag
35 verbinding (I) in een alcoholisch medium, dat is gekozen uit methyl
en ethylalcohol en de voorlopers daarvan, bij een temperatuur tussen
 0°C en het kookpunt van het reactiemengsel, in aanwezigheid van
zuren.

12. Werkwijze volgens één der voorgaande conclu-

sies, met het kenmerk, dat ze wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een oplosmiddel, bij voorkeur uitgekozen uit dichloorbenzeen, acetonitrile en dichloormethaan.

13. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat ze wordt uitgevoerd in een inerte atmosfeer, in afwezigheid van licht.

14. Nieuwe verbinding, 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon met de formule 10 van het formuleblad.

15. Werkwijze voor de bereiding van 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-2-chloor-1-propanon, met het kenmerk, dat men 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-1-propanon laat reageren met LiCl en CuCl₂ in een organisch medium, bij voorkeur in dimethylformamide, of ethylacetaat, bij temperaturen, die ongeveer variëren van 50-90° C.

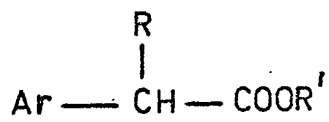
16. Toepassing van de esters van de arylazijnzuren (I), verkregen met de werkwijze volgens de voorgaande conclusies voor bereiden van de corresponderende zuren volgens gebruikelijke methoden.

17. Toepassing van de methyl en ethylesters van 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur, verkregen met de werkwijze volgens de voorgaande conclusies voor het bereiden van 1-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur in de isomere vorm (+) door basische hydrolyse en daaropvolgende scheiding met een alkaloid volgens gebruikelijke methoden.

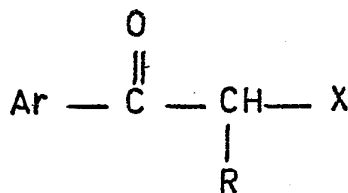
18. Werkwijze voor de bereiding van de arylazijnzuresters met de formule 1 van het formuleblad en de zuren daarvan, in hoofdzaak als beschreven in de beschrijving en toegelicht in de voorbeelden.

19. Esters van arylazijnzuren met de formule 1 van het formuleblad en de zuren daarvan, verkregen met de werkwijze, beschreven in de beschrijving en toegelicht in de voorbeelden.

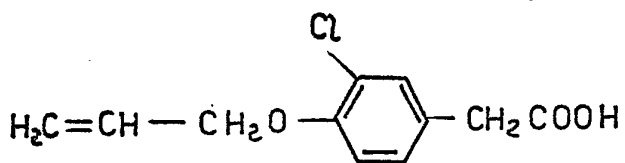
20. Farmaceutische preparaten, die het 2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur bevatten, verkregen met de werkwijze, beschreven in de beschrijving en toegelicht in de voorbeelden.



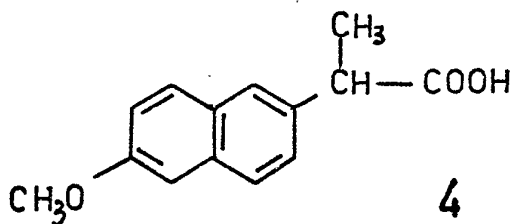
1



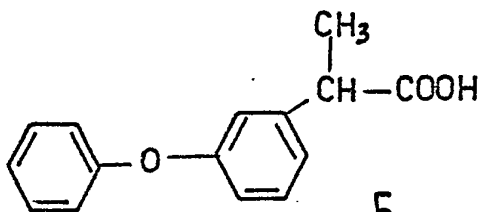
2



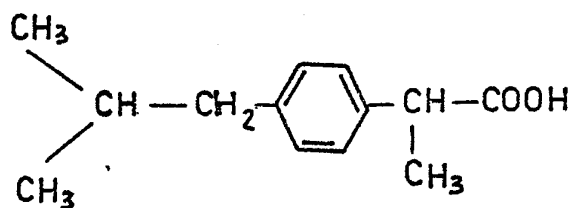
3



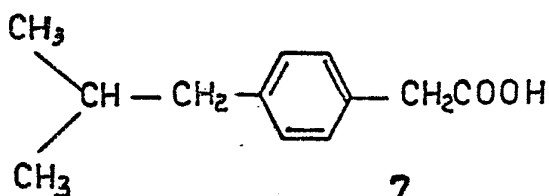
4



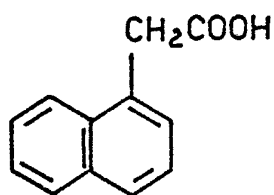
5



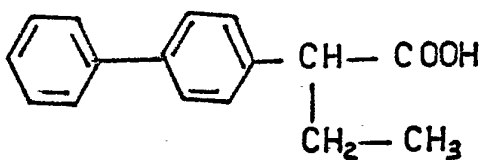
6



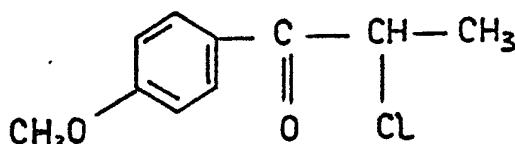
7



8

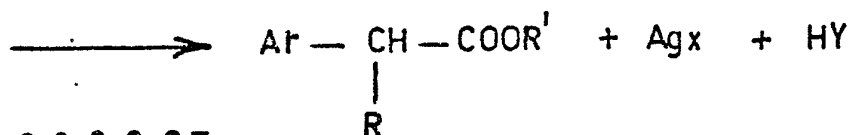
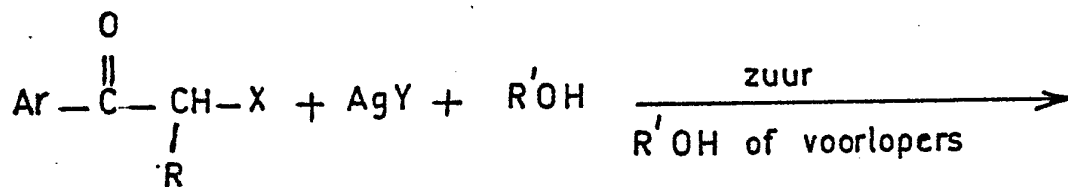


9

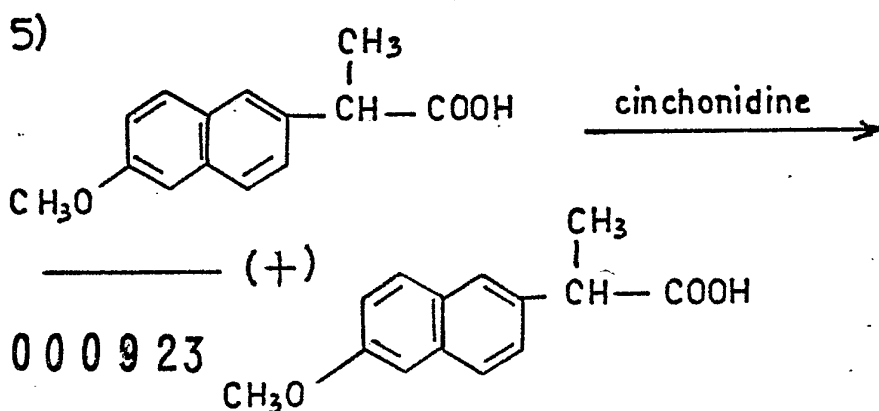
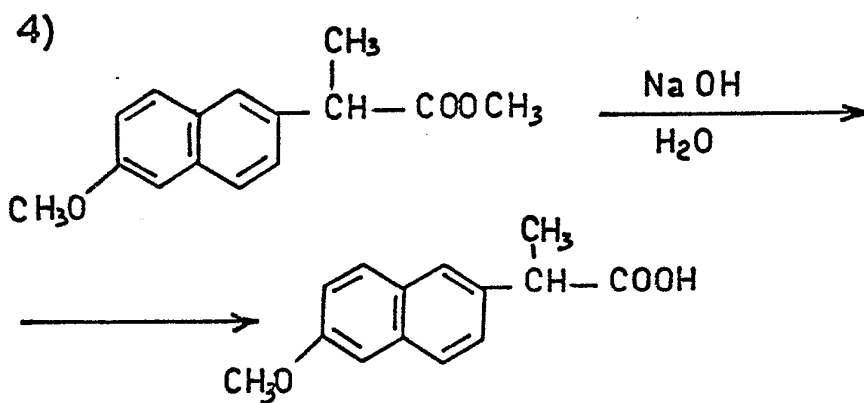
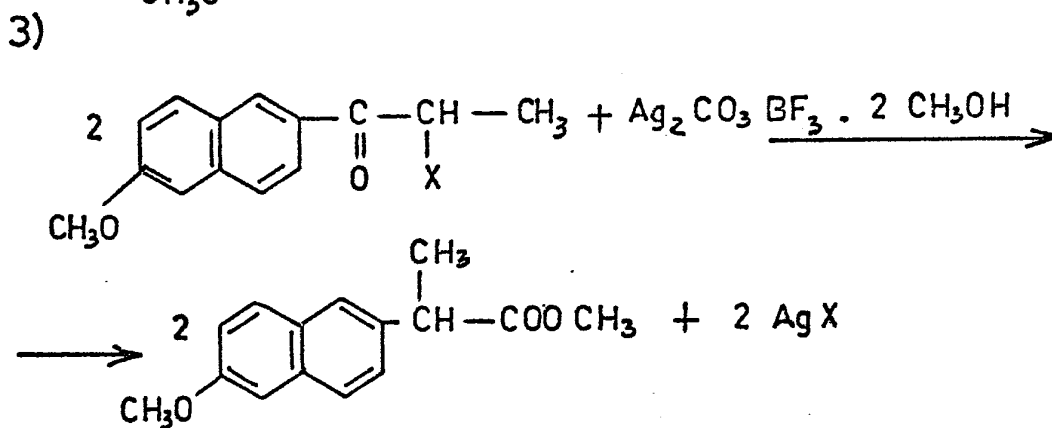
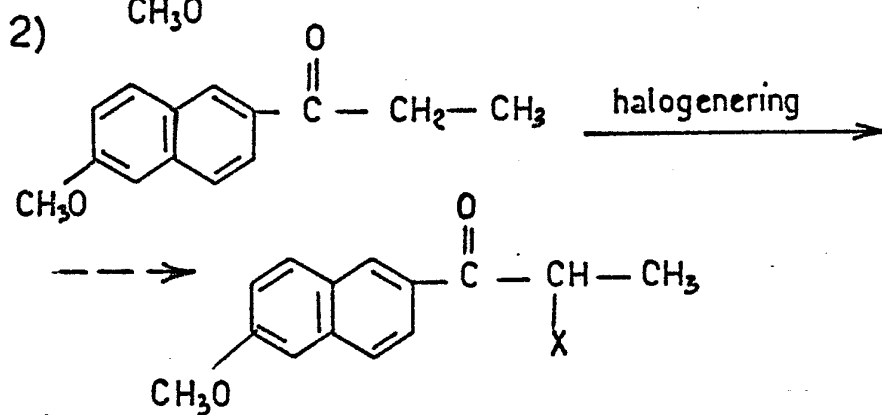
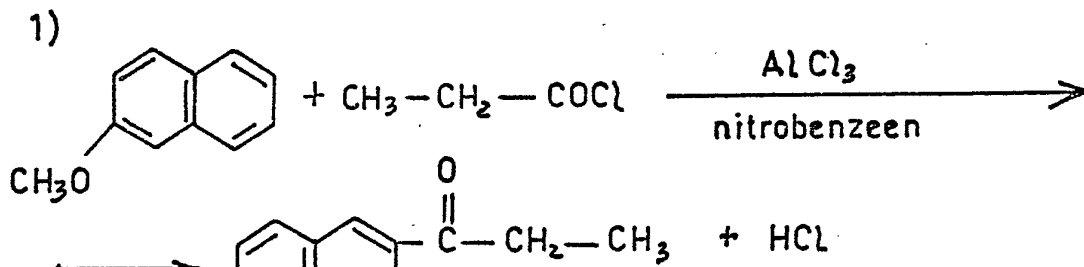


10

-A-



8000923



8000923