



[8] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 66343
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patenti on myöntömy 10.10.1984
Patenttihallitus

(51) Kv. Ik. / Int. Cl. C 07 C 59/64

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 780625
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 24.02.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 24.02.78
(41) Tulit julkaistui — Blivit offentlig 02.10.78
(44) Nähtäväläpänön ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 01.04.77
Puola-Polen(PL) P-197162 Toteennäytetty-
Styrkt

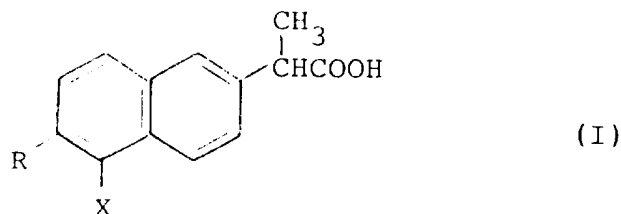
(71) Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa", ul. Żymierskiego nr 5,
95-200 Pabianice, Politechnika Łódzka, ul. Żwirki 36, 90-924 Łódź,
Puola-Polen(PL)

(72) Wiesław Buchowiecki, Łódź, Stanisław Chachula, Pabianice, Stanisław
Kotlicki, Pabianice, Henryk Zajac, Łódź, Jordan Zjawiony, Łódź,
Puola-Polen(PL)

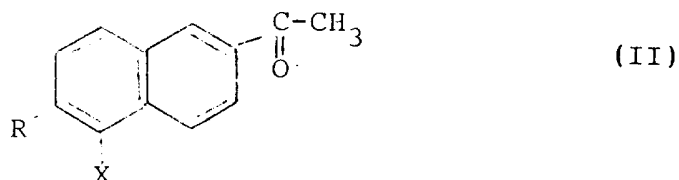
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä α -naftyylipropionihappojohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av α -naftylpropionsyraderivat

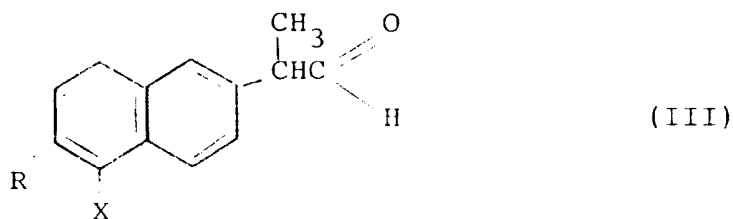
Keksintö koskee menetelmää α -naftyylipropionihappojohdan-
naisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa R on alkoksi, edullisesti metoksi, ja X on vety tai kloori,
valmistamalla 2-asetyyli-naftaleenijohdannaisista, joilla on yleinen
kaava (II)



jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, α -naftyylipropioni-
aldehydijohdannaisia, joilla on yleinen kaava (III)



jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja sen jälkeen hapettamalla kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi. Tälle menetelmälle on tunnusomaista, että α -naftyylipropionialdehydijohdannainen, jolla on yleinen kaava (III), jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, hapetetaan natriumkloriitilla edullisesti huoneen lämpötilassa kaksifaasisessa systeemissä, joka käsittää vesifaasin ja veteen sekoittumattomasta orgaanisesta liuottimesta muodostuvan orgaanisen faasin, edullisesti bentseenin, kun läsnä on protonihappoa, kuten amidorikkihappoa; tai kaksifaasisessa systeemissä, joka käsittää vesifaasin ja veden kanssa sekoittuvasta orgaanisesta liuottimesta muodostuvan orgaanisen faasin, edullisesti etanolin, kun läsnä on amidorikkihapon suolaa, kuten ammoniumsuolaa; tai etikkahapossa tai etikkahapon ja veden seoksessa.

Menetelmä soveltuu myös muilla tavoilla valmistettujen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden hapetukseen.

α -naftyylipropionihappojohdannaisia käytetään reumalääkkeinä, tulehdusvastaisina lääkkeinä ja hermosärkyläkkeinä.

GB-patenttijulkaisussa 1 160 725 käsitellään samantapaisia synteesejä kuin esillä olevassa hakemuksessa. Tunnetuissa menetelmissä käytetään kuitenkin toisenlaisia hapettimia, kuten kaliumpermanganaattia, kromihappoa, vetyperoksidia tai hopeaksidia.

Samoin tunnetaan menetelmä α -naftyylipropionihappojohdannais-ten valmistamiseksi, jolloin 2-asetyyli-naftaleenijohdannaisesta, jolla on yleinen kaava (II), valmistetaan sopiva α -naftyylipropionialdehydijohdannainen, jolla on yleinen kaava (III), kun R ja X merkitsevät ko. kaavoissa samaa kuin edellä, ja saatu aldehydijohdannainen hapetetaan yleisen kaavan (I) mukaiseksi hapoksi (ks. US-patenttijulkaisut 3 821 253 ja 3 960 936 sekä DE-patenttijulkaisu 1 934 460 ja GB-patenttijulkaisu 1 274 272).

Tähän tunnettuun α -naftyylipropionihappojohdannais-ten valmistukseen liittyy useita haittoja sekä vaiheeseen, jossa 2-asetyyli-naftaleenijohdannaisesta valmistetaan α -naftyylipropionialdehydi-

johdannainen, että vaiheeseen, jossa aldehydijohdannainen hapetetaan hapoksi.

US-patenttijulkaisuissa 3 821 253 ja 3 960 936 esitetään 2-asetyyli-naftaleenijohdannaisten muuttaminen Wilgerodt'in reaktiolla sopiviksi 2-naftyylietikkahapoiksi, joista diatsometaanilla esteröimällä ja metyylihalogenidilla metyloimalla saadaan sopivia 2-6-metoksi-2-naftyyli7-propionihapon metyyliestereitä, jotka hydrolysoinnin jälkeen voidaan pelkistää litiumaluminiumhydridillä sopiviksi α -naftyylipropionaldehydeiksi, jotka sen jälkeen hapetetaan. Tässä monivaiheisessa menetelmässä kokonaissaanto ei nouse 40 % suuremmaksi, mikä johtuu pääasiallisesti heikoista saannoista Wilgerodt-reaktiossa ja naftyylietikkahapoessterien metyylihalogenidin avulla tapahtuvassa metylointireaktiossa.

Toisessa vaiheessa suoritettava α -naftyylipropionaldehydijohdannaisten hapetus suoritetaan kromihapolla DE-patenttijulkaisusta 1 934 460 ja GB-patenttijulkaisusta 1 274 272 tunnetuilla tavoilla.

Tähän tunnettuun kromihapon avulla tapahtuvaan α -naftyylipropionaldehydijohdannaisten hapetusmenetelmään liittyy monia hankaluuksia, jotka tekevät sen soveltamisen teollisessa mittakaavassa vaikeaksi, jolloin erityisenä hankaluutena on hapettumissivutuotteina syntyvien naftoehapojohdannaisten muodostuminen.

Hakemuksen mukaisessa keksinnössä uutuuus ja yllätyksellisyys liittyy uuden selektiivisen hapettimen käyttöön, ensisijaisesti natriumkloriitin käyttöön. Hapetus suoritetaan etikkahapossa tai etikkahapon ja veden, alempien alkoholien ja asetonin seoksessa käyttämällä vähäistä hapettimen ylimäärää. Hapetus voidaan suorittaa myös kaksifaasisessa systeemissä, jossa on vesifaasi ja veteen sekoittumattomastq orgaanisesta liuottimesta muodostuva orgaaninen faasi, kun läsnä on protonihappoa, kuten rikkihappoa tai amidorikkihappoa.

Hapetus voidaan suorittaa myös veden ja veden kanssa sekoittuvan orgaanisen liuottimen muodostamissa seoksissa, jolloin orgaaninen liuotin voi olla esim. alempi alkoholi, amidorikkihapposuolan, esim. ammoniumsuolan läsnäollessa.

Tällaisessa keksinnön mukaisella menetelmällä saavutetaan seuraavat edut:

- 1) Suuri saanto, joka on 80-90 % teoreettisesta saannosta.
- 2) Hapetusprosessin lyhyt kesto.

3) Mahdollisuus käyttää mukavia lämpötiloja ja tarkoituksenmukaista reaktioväliainetta.

4) Mahdollisuus käyttää helposti saatavissa olevaa hapetinta.

Käyttämällä natriumkloriittia hapettimena saadaan erittäin puhdasta tuotetta, eikä synny mitään sivutuotteita, mikä osaltaan alentaa kustannuksia.

Lisäksi käyttämällä Darzens'in reaktiossa katalysaattorina orgaanista emästä, kuten trietanoliamiinia tai dimetyyliformamidia, saadaan kondensoituminen tapahtumaan helpommin, mikä puolestaan johtaa suurempaan saantoon.

Hakija saavutti edellä mainitut edut vain tämän hakemuksen mukaisella menetelmällä; esim. GB-patenttijulkaisun 1 160 725 mukaisella menetelmällä ko. etuja ei saavutettu.

Kaikkien tunnettujen menetelmien hapetusvaiheessa syntyy sivutuotteina naftoehappojohdannaisia, mikä on näiden menetelmien huono puoli.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä ei synny mitään sivutuotteita, mikä johtuu natriumkloriitin käytöstä hapettimena, mikä on erittäin tärkeää lääketeollisuudessa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä, yleisen kaavan (II) mukainen 2-asetyylinaftaleeni kondensoidaan halogeenietikkahaptoesterien, edullisimmin etyyliklooriasetaatin kanssa orgaanisen emäksen, erityisesti trietyyliamiinin, dietyyliamiinin tai dimetyyliformamidin läsnäollessa, jonka määrä on 0,1-0,2 moolia yhtä moolia kohden 2-asetyylinaftaleenia, orgaanisessa liuottimessa, erityisesti bentseenissä natriumetylaatin läsnäollessa 0-10°C:n lämpötilassa.

Kondensointireaktion tuloksena saatu glysidiesteri voidaan hydrolysoida sellaisenaan, reaktioseoksesta eristämättä vahvan orgaanisen emäksen läsnäollessa, edullisesti natriumhydroksidin läsnäollessa, ja saadaan glysidihapon kiteistä suolaa.

Hydrolysointikäsitteily on edullista suorittaa lievissä olosuhteissa huoneen lämpötilassa, minkä ansiosta 2-naftyylylglysidihapposuola voidaan saada erittäin puhtaana tuotteena. Saatu 2-naftyylylglysidihapposuola dekarboksyloidaan sen jälkeen kaksifaasisessa systeemissä, jossa on vesifaasi ja veden kanssa sekoittumattomasta orgaanisesta liuottimesta muodostuva orgaaninen faasi, edullisesti vesi-bentseeni-seoksessa lämpötilassa, joka ei kohoa korkeammaksi kuin 100°C.

Dekarboksyloinnin tuloksena saadaan suurin saannoin yleisen kaavan (III) mukaista α -naftyylipropionialdehydiä, jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä.

Saatu yleisen kaavan (III) mukainen tai jollakin muulla tavalla valmistettu α -naftyylipropionialdehydi hapetetaan natriumkloriitilla esim. etikkahapossa tai etikkahapon ja veden seoksessa, jolloin hapetinta on läsnä hiukan ylimäärin. Hapetus suoritetaan edullisimmin huoneen lämpötilassa 5-20 minuutin kuluessa.

Yleisen kaavan (III) mukaisen α -naftyylipropionialdehydin hapetus natriumkloriitilla voidaan suorittaa myös kaksifaasisessa systeemissä, jossa on vesifaasi ja veden kanssa sekoittumattomasta orgaanista liuottimesta, kuten esim. bentseenistä, muodostuva orgaaninen faasi protonihappojen, kuten amidorikkihapon läsnäollessa, jolloin hapetinta on läsnä hieman ylimäärin. Reaktio suoritetaan edullisimmin huoneen lämpötilassa 1-2 tunnin kuluessa.

Lisäksi yleisen kaavan (III) mukaisen α -naftyylipropionialdehydin hapetus voidaan suorittaa natriumkloriitilla kaksifaasisessa systeemissä, jossa on vesifaasi ja veden kanssa sekoittuvasta orgaanisesta liuottimesta, kuten esimerkiksi alemmasta alkoholista, muodostuva orgaaninen faasi, amidorikkihapposuolan, kuten ammoniumsuo-
lan läsnäollessa. Hapetus suoritetaan edullisimmin huoneen lämpötilassa 10-30 minuutin kuluessa.

Keksinnön mukainen menetelmä mahdollistaa kaavan (I) mukaisen α -naftyylipropionihappojohdannaisen suuren saannon, joka on 80-90 % teoreettisesta saannosta, ja menetelmälle on luonteenomaista lyhyt hapetusprosessi ja mahdollisuus käyttää mukavia lämpötiloja ja tarkoituksenmukaista reaktioväliainetta, samoin kuin halpaa ja helposti saatavissa olevaa hapetinta. Keksinnön mukaista menetelmää käyttäen suoritettun hapetuksen tuloksena saadulle reaktiotuotteille on luonteenomaista suuri puhtaus. Keksinnön mukaista menetelmää kuvataan seuraavissa suoritusesimerkeissä.

Esimerkki I

100 ml:aan bentseeniä liuotettiin 20 g natriumetylaattia, lisättiin 7 ml dimetyyliformamidia, seos jäähdytettiin lämpötilaan $0-5^{\circ}\text{C}$, ja sen jälkeen lisättiin hitaasti tiputtamalla liuos, jossa oli 100 ml bentseeniä, 34 g etyyliklooriasetaattia ja 30 g 2-asetyyli-6-metoksinaftaleenia. Seosta sekoitettiin noin 5°C :ssa 4 tuntia

ja sen jälkeen 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin 150 ml vettä, sekoitettiin, erotettiin faasit ja bentseenifaasiin lisättiin 120 ml 10-prosenttista natriumhydroksidin etanoliliuosta. Seosta sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen kiteytynyt 3-metyyli-3-(6-metoksi-2-naftyyli)glysidihapon natriumsuola suodatettiin erilleen. Saatu suola liuotettiin 200 ml:aan vettä, lisättiin 70 ml bentseeniä ja seosta lämmitettiin 3 tuntia kiehumislämpötilassa. Erottunut bentseeni tislattiin pois ja saatiin 22,5 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaldehydiä, jonka sulamispiste oli 64-65°C. Saanto oli 71 % 2-asetyyli-6-metoksinaftaleenin perusteella lasketusta teoreettisesta saannosta. Näin saatu aldehydi liuotettiin 300 ml:aan jääkylmää etikkahappoa ja tiputtamalla lisättiin liuos, jossa oli 14 g natriumkloriittia liuotettuna 40 ml:aan vettä. Seosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneen lämpötilassa, kaadettiin 1 l:aan vettä, minkä jälkeen saostunut raakatuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin eksikaattorissa. Saatiin 26,2 g 2-(5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa, saanto 94,5 % laskettuna 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaldehydistä. Suoritettiin uudelleenkiteytys ligroiini-asetoni-seoksesta, jolloin saatiin 23,5 g otsikon tuotetta jonka sulamispiste oli 152-152°C.

Esimerkki II

20 g esimerkin 1 mukaisesti saatua 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaldehydiä liuotettiin 50 ml:aan bentseeniä ja saatuun liuokseen lisättiin tiputtamalla, tehokkaasti sekoittaen, liuos, jossa oli 12,0 g natriumkloriittia ja 20 g amidorikkihappoa 250 ml:ssa vettä. 15 minuuttin kuluttua saostunut sakka suodatettiin erilleen, pestiin perusteellisesti vedellä, ja sen jälkeen kiteytettiin vesi-etanoli-seoksesta. Saatiin 18 g 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionihappoa, saanto 84 %, sulamispiste 152-153°C.

Analyysi:

laskettu: C 73,02 H 6,12 %

havaittu: C 73,00 H 6,05 %

Esimerkki III

Liuokseen, jossa on 21,4 g esimerkissä I saatua 2-(6-metoksi-2-naftyyli)propionaldehydiä 300 ml:ssa etanolia, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 11,4 g ammoniumamidosulfonaattia ja 12,5 g natriumkloriittia 200 ml:ssa vettä. Koko seosta sekoitettiin 10 mi-

nuuttia huoneen lämpötilassa. Saostunut sakka suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, ja liuotettiin sitten 400 ml:aan 1-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, lisättiin aktiivihiihtä ja sekoitettiin 15 minuuttia. Hiili suodatettiin pois, lisättiin 50 ml etanolia ja tehtiin happameksi laimealla suolahapolla. Saostunut tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kuivattiin eksikaattorissa. Saatiin 19 g (82,5 %) 2-[6-metoksi-2-naftyyli]propionihappoa, jonka sulamispiste oli 151-153°C. Suoritettiin uudelleenkiteytys vesi-asetoniseoksesta, jolloin saatiin 17 g otsikon tuotetta, sp. 152-153°C.

Analyysi:

laskettu: C 73,00 H 6,12 %

havaittu: C 72,93 H 6,15 %.

Esimerkki IV

Liuokseen, jossa oli 100 ml bentseeniä ja 13,6 g natriumetylaattia lisättiin 5 ml trietyyliamiinia, jäähdytettiin 5°C:n lämpötilaan ja sitten lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 25 g metyyliklooriasetaattia ja 23,5 g 2-asetyyli-5-kloori-6-metoksinaftaleenia 100 ml:ssa bentseeniä. Seosta pidettiin noin 5°C:ssa 4 tuntia ja sitten 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin 150 ml vettä, minkä jälkeen vesifaasi erotettiin, ja orgaaniseen faasiin lisättiin 40 ml 10-prosenttista natriumhydroksidin etanoliliuosta ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Sen jälkeen 3-metyyli-3-[5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli]glysidisuola suodatettiin erilleen ja liuotettiin 150 ml:aan vettä lisäämällä 70 ml bentseeniä. Suolan dekarboksylointi suoritettiin lämmittämällä kiehumislämpötilassa 3 tuntia. Vesikerroksen erottamisen jälkeen bentseeni tislattiin pois ja saatiin 21,5 g 2-[5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli]propionialdehydiä, jonka sulamispiste oli 80-81°C, mikä vastaa 85 %:n teoreettista saantoa 2-asetyyli-6-metoksinaftaleenin suhteen. Näin saadun 2-[5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli]propionialdehydin joukkoon, joka oli liuotettu 225 ml:aan jääkylmää etikkahappoa, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 11 g natriumkloriittia 50 ml:ssa vettä. Koko seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen se kaadettiin litraan vettä. Saostunut 2-[5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli]propionihappo suodatettiin erilleen, kuivattiin eksikaattorissa, jolloin saatiin 24,2 g tuotetta; saanto 91,6 % laskettuna

puhtaasta aldehydistä. Suoritettiin uudelleenkiteytys ligroiini-asetoni-seoksesta. Saatiin 22 g tuotetta, jonka sulamispiste oli 150-152°C.

Analyysi:

havaittu: C 63,68 H 4,86 Cl 13,25 %.

Esimerkki V

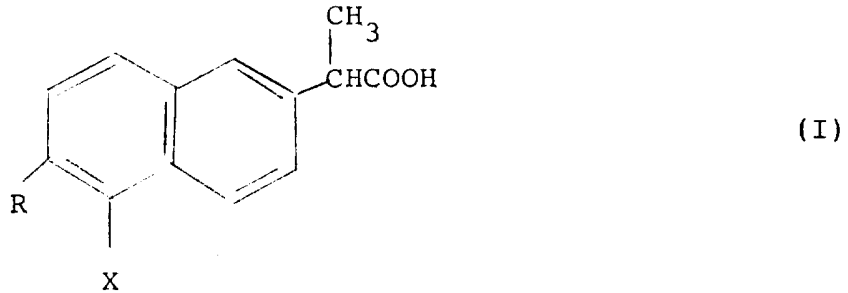
Liuokseen, jossa oli 15 g esimerkissä IV saatua 2-/5-kloori-6-metoksi-2-naftyyli/propionaldehydiä 25 ml:ssa bentseeniä, lisättiin tiputtamalla tehokkaasti sekoittaen 7,5 g natriumkloriittia ja 12,5 g amidorikkihappoa 120 ml:ssa vettä. Koko seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen tuote suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kuivattiin eksikaattorissa. Saatiin 14 g 2-/5-kloori-6-metoksi-2-metyyli/propionihappoa, jonka sulamispiste oli ligroiini-asetoni-seoksesta kiteyttämisen jälkeen 151-152°C.

Analyysi:

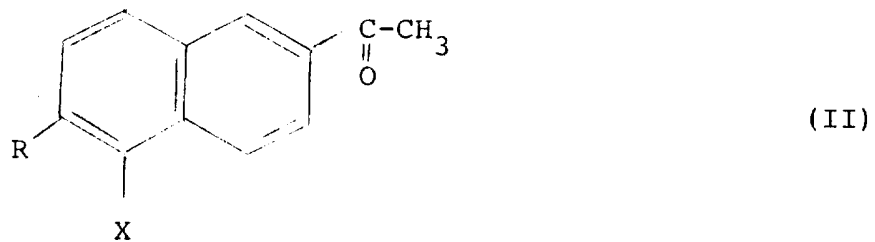
havaittu: C 63,38 H 5,00 Cl 13,22 %.

Patenttivaatimus

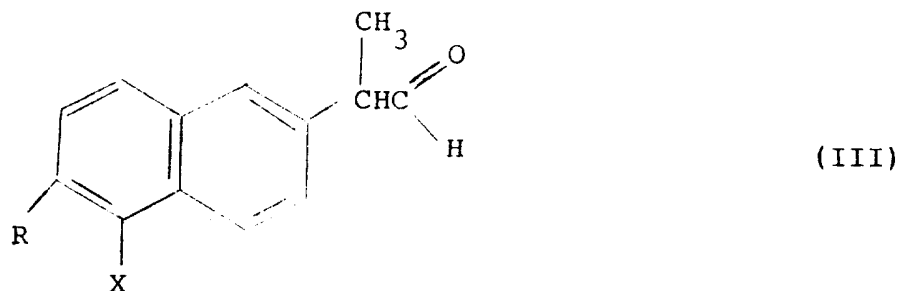
Menetelmä α -naftyylipropionihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa R on alkoksi, edullisesti metoksi, ja X on vety tai kloori, valmistamalla 2-asetyyli-naftaleenijohdannaisista, joilla on yleinen kaava (II)



jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, α -naftyylipropionaldehydijohdannaisia, joilla on yleinen kaava (III)



jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja sen jälkeen hapettamalla kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, tunnetaan siitä, että α -naftyylipropionaldehydijohdannainen, jolla on yleinen kaava (III), jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, hapetetaan natriumkloriitilla edullisesti huoneen lämpötilassa

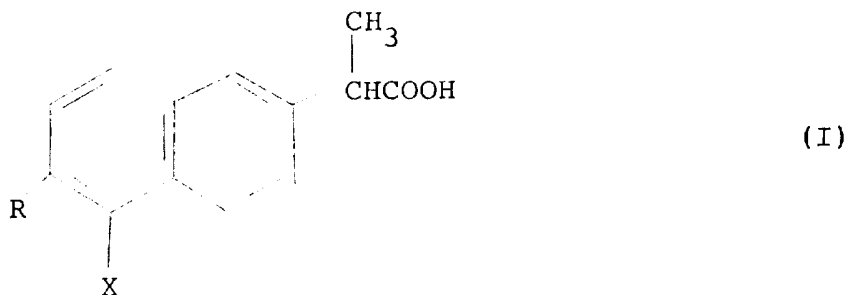
kaksifaasisessa systeemissä, joka käsittää vesifaasin ja veteen sekoittumattomasta orgaanisesta liuottimesta muodostuvan orgaanisen faasin, edullisesti bentseeni, kun läsnä on protonihappoa, kuten amidorikkihappoa; tai

kaksifaasisessa systeemissä, joka käsittää vesifaasin ja veden kanssa sekoittuvasta orgaanisesta liuottimesta muodostuvan orgaanisen faasin, edullisesti etanoli, kun läsnä on amidorikkihapon suolaa, kuten ammoniumsuolaa; tai

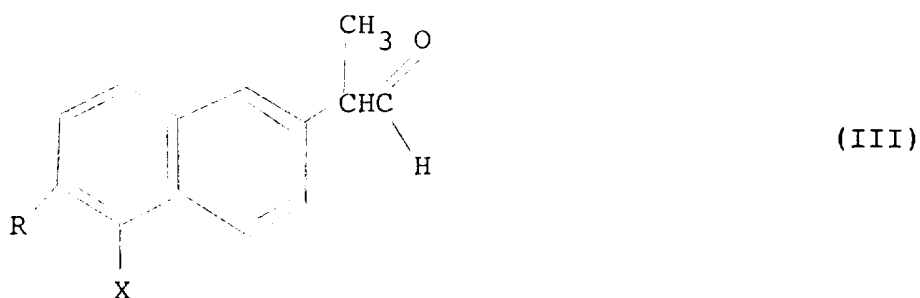
etikkahapossa tai etikkahapon ja veden seoksessa.

Patentkrav

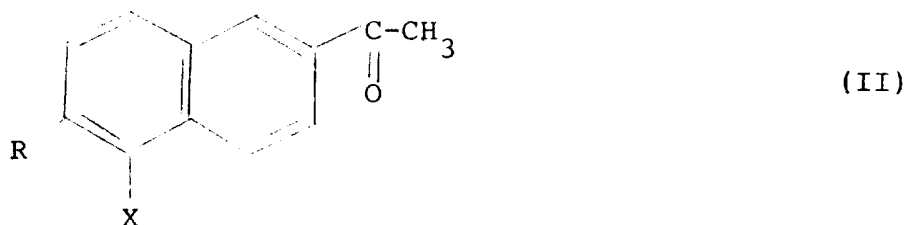
Förfarande för framställning av α -naftylpropionsyraderivat med den allmänna formeln (I)



vari R är alkoxi, företrädesvis metoxi, och X är väte eller klor, genom framställande av α -naftylpropionaldehydderivat med den allmänna formeln (III)



vari R och X betecknar detsamma som ovan, från 2-acetylnaftalen-derivat med den allmänna formeln (II)



vari R och X betecknar detsamma som ovan, och därefter oxiderande, till föreningar med formeln (I), k ä n n e c k n a t därav, att ett α -naftylpropionaldehydderivat med den allmänna formeln (III), vari R och X betecknar detsamma som ovan, oxideras med natriumklorit företrädesvis vid rumstemperatur

i ett tvåfassystem, som omfattar en vattenfas och en organisk fas av ett organiskt lösningsmedel, som är oblandbart med vatten, företrädesvis bensen, i närvaro av en protonsyra, såsom amidosvavelsyra; eller

i ett tvåfassystem, som omfattar en vattenfas och en organisk fas av ett organiskt lösningsmedel, som är blandbart med vatten, företrädesvis etanol, i närvaro av ett salt av amidosvavelsyra, såsom ett ammoniumsalt; eller

i ättiksyra eller i en blandning av ättiksyra med vatten.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
1 160 725 (C 07 d 1/20).