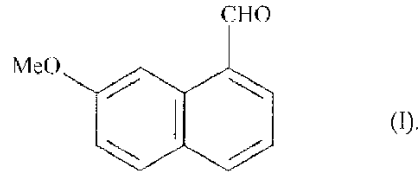


ÖZET

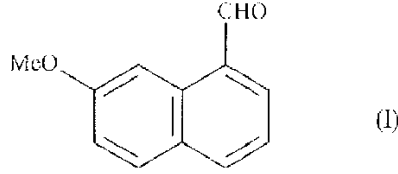
7-METOKSİ-NAFTALEN-1-KARBALDEHİD İÇİN YENİ SENTEZ YÖNTEMİ VE BUNUN AGOMELATİN SENTEZİNDE UYGULANMASI

Mevcut buluş, 7-metoksi-naftalen-1-karbaldehiin yeni endüstriyel sentez yöntemine ve bunun agomelatin veya N-[2-(7-metoksi-1-naftil)etil]asetamidin endüstriyel üretiminde uygulanmasına ilişkindir. Buluş bilhassa, aşağıdaki formül (I)'e uygun bileşiğin endüstriyel sentez yöntemine ilişkindir:



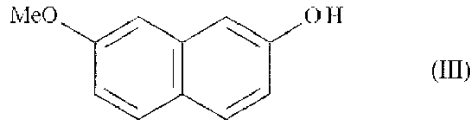
İSTEMLER

- 1) Formül (I)'e uygun bileşiğin endüstriyel sentez yöntemi olup:

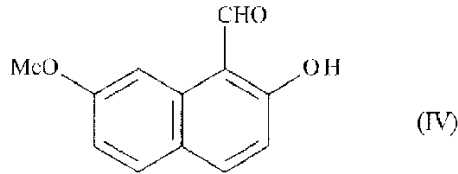


özelliği şunlardır:

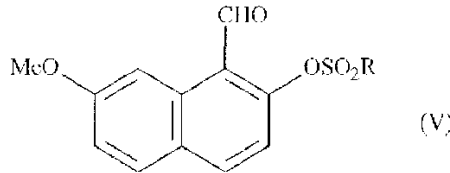
- 5 formül (III)'teki 7-metoksi-naftalen-2-ol'ün tepkimeye sokulur:



bunun üzerine 1.ci pozisyonuna formil grubu eklenir ve formül (IV) bileşiğine ulaşılır:



formül (IV) bileşiği sülfonilasyon tepkimesine sokularak formül (V) bileşiğine ulaşılır:



10

R burada $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ grubunu veya toluili temsil eder;

formül (V) bileşiği, bir geçiş metali ve indirgeyici bir madde varlığında deoksijenasyon tepkimesine sokularak formül (I) bileşiğine ulaşılır ve bu da katı bir madde halinde ayrılır.

- 15 2) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği R'nin şunları temsil etmesidir: $-\text{CH}_3$ grubu veya toluil.
- 3) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (IV) bileşiğinin formül (V) bileşiğine dönüşümünün şunların etkimesiyle gerçekleştirilmesidir: sülfonil klorür, sülfonik anhidrid veya sülfonimid.
- 20 4) Formül (I) bileşiğinin istem 3'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (IV) bileşiğinin formül (V) bileşiğine dönüşümünün sülfonil klorürün etkimesiyle gerçekleştirilmesidir.
- 5) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümü sırasında, geçiş metalinin nikel, paladyum
- 25 veya platin olmasıdır.

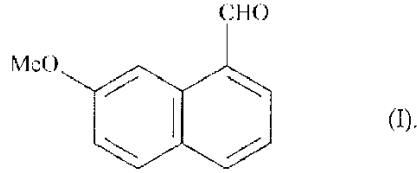
- 6) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümü sırasında, geçiş metalinin bir paladyum tuzu olmasıdır.
- 7) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün şunların içinde gerçekleştirilmesidir: dimetilformamid, dioksan, tetrahidrofuran veya tolüen.
- 8) Formül (I) bileşiğinin istem 7'ye uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün dimetilformamid içinde gerçekleştirilmesidir.
- 9) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün 25°C ila 110°C arasında gerçekleştirilmesidir.
- 10) Formül (I) bileşiğinin istem 9'a uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün 40°C ila 95°C arasında gerçekleştirilmesidir.
- 11) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümü sırasında, indirgeyici maddenin dihidrojen olmasıdır.
- 12) Formül (I) bileşiğinin istem 11'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği dihidrojenin amonyum formiyatın ayrışmasıyla elde edilmesidir.
- 13) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün şunların varlığında gerçekleştirilmesidir: paladyum ve dihidrojen.
- 14) Formül (I) bileşiğinin istem 1'e uygun endüstriyel sentez yöntemi olup, özelliği formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümünün (9,9-dimetil-9H-ksanten-4,5-diil) bis(difenilfosfan) veya 1,3-bis(difenilfosfino)propan varlığında gerçekleştirilmesidir.
- 15) İstem 1'e uygun formül (V) bileşiği olup, formül (I) bileşiğinin sentezinde ara ürün olarak faydalıdır.
- 16) İstem 15'e uygun formül (V) bileşiği olup, formül (II)'deki agomelatin'in sentezinde ara ürün olarak faydalıdır.
- 17) İstem 15 ve 16'ya uygun formül (V) bileşiği olup, aşağıdaki bileşikler arasından seçilir:
- 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il 4-metil benzen sülfonat;
 - 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il metan sülfonat.

- 18) İstem 15 ila 17'ye uygun formül (V) bileşiminin, formül (I) bileşiminin sentezinde kullanılması.
- 19) İstem 18'e uygun formül (V) bileşiminin formül (II)'deki agomelatin'in sentezinde kullanılması.
- 5 20) İstem 1'e uygun formül (III) bileşiminin, formül (I) bileşiminin sentezinde kullanılması.
- 21) İstem 20'ye uygun formül (III) bileşiminin formül (II)'deki agomelatin'in sentezinde kullanılması.
- 22) Agomelatin'in sentez yöntemi olup, formül (V) bileşiminden yola çıkılır, özelliği formül (V) bileşiminin istem 1 ila 4'ten birine uygun sentez yöntemiyle elde edilmesidir.

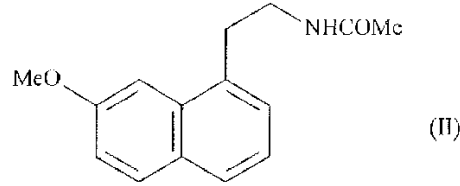
7-METOKSİ-NAFTALEN-1-KARBALDEHİD İÇİN YENİ SENTEZ YÖNTEMİ
VE BUNUN AGOMELATİN SENTEZİNDE UYGULANMASI

Mevcut buluş, 7-metoksi-naftalen-1-karbaldehiin yeni endüstriyel sentez yöntemine ve bunun agomelatin veya N-[2-(7-metoksi-1-naftil)etil]asetamidin endüstriyel üretimine uygulanmasına ilişkindir.

5 Buluş bilhassa, aşağıdaki formül (I)'e uygun bileşiğin endüstriyel sentez yöntemine ilişkindir:



Buluşa uygun yöntem ile elde edilen formül (I)'e uygun bileşik, formül (II)'ye uygun agomelatin veya N-[2-(7-metoksi-1-naftil)-etil]asetamid sentezinde yararlıdır:



10 Agomelatin veya N-[2-(7-metoksi-1-naftil)etil]asetamid ilginç farmakolojik özelliklere sahiptir.

Gerçekten, bir taraftan melatoninerjik sistem reseptörleri agonisti ve diğer taraftan da 5-HT_{2C} reseptörü antagonisti olma özelliği gösterir. Bu özellikler ona, merkezi sinir sisteminde ve bilhassa aşağıdakilerin tedavisinde aktivite sağlar: majör depresyon, mevsimsel
15 depresyon, uyku bozuklukları, kalp-damar hastalıkları, sindirim sistemi patolojileri, uykusuzluk ve saat kaymalarından kaynaklanan yorgunluk, iştah bozuklukları ve obezite.

Agomelatin, bunun hazırlanması ve terapötik kullanımı EP 0.447.285 ve EP 1.564.202 no'lu Avrupa patent başvurularında anlatılmıştır.

Bu bileşiğin farmasötik yararı hesaba katıldığında, agomelatin'in, ucuz ve kolaylıkla
20 bulunabilen hammaddelerden yola çıkarak, iyi bir verim ve mükemmel bir saflıkla elde edilmesini sağlayan, sanayi ölçeğine kolaylıkla uyarlanabilir bir endüstriyel sentez yöntemi ile ona ulaşılması önemlidir.

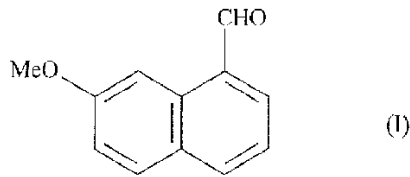
EP 0.447.285 patenti, 7-metoksi-1-tetralondan yola çıkarak sekiz basamakta agomelatine ulaşılmasını anlatır. Bununla birlikte, sanayi ölçeğine uyarlandığında, bu yöntemin
25 uygulama zorlukları hızlı bir şekilde kanıtlanmıştır.

Literatürde, 7-metoksi-naftalen-1-karbaldehidin, 8-amino-naftalen-2-ol'den yola çıkarak 5 basamakta (Kandagatla ve diğ. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 7125-7127) veya 2-(7-metoksi-1-naftil)etanolden yola çıkarak 3 basamakta (FR 2 918 369) elde edilmesi anlatılmıştır. Ayrıca, 7-metoksi-naftalen-1-karbaldehidin, 7-metoksi-tetralon'dan yola çıkarak 4 basamakta hazırlanması (Garipati ve diğ. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1421-1426) da anlatılmıştır. Bununla birlikte, 7-metoksi-1-tetralon ve 8-amino-naftalen-2-ol pahalı hammaddelerdir ve bundan dolayı, bilhassa daha ucuz reaktiflerden yola çıkarak, yeni sentez yolları arayışı halen gündemdedir.

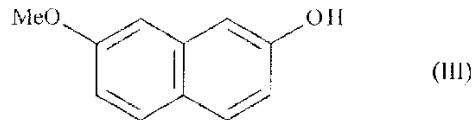
Başvuru sahibi araştırmalarını sürdürmüş ve daha ucuz ve kolaylıkla bulunabilen bir hammaddeden yola çıkarak, agomelatin'in ana etken madde olarak farmasötik kullanımına uygun saflıkla, üretilebilen şekilde ve emek isteyen saflaştırma gerektirmeden elde edilmesini sağlayan yeni bir endüstriyel sentez yöntemini bulmuştur.

Bilhassa, başvuru sahibi, şimdi, hammadde olarak 7-metoksi-naftalen-2-ol kullanarak, 7-metoksi-naftalen-1-karbaldehidin, üretilebilen bir şekilde ve emek isteyen saflaştırma gerektirmeden elde edilmesini sağlayan yeni bir endüstriyel sentez yöntemi bulmuştur. Bu yeni hammaddenin avantajı basit oluşu, daha ucuz ve büyük miktarlarda bulunabilir olmasıdır. 7-metoksi-naftalen-2-ol, yapısında bir naftalin çekirdeği bulundurma avantajına da sahiptir; bu da sanayi açısından daima tehlikeli olan bir aromatisasyon basamağının sentez içine dâhil edilmesini engeller.

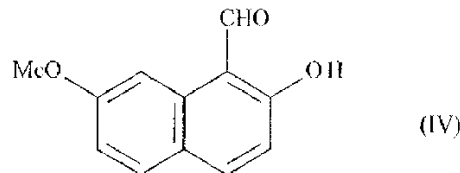
Daha özel olarak mevcut buluş, formül (I) 'e uygun bileşiğin endüstriyel sentez yöntemini içerir:



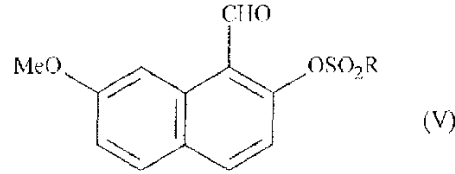
özelliği, formül (III)'teki 7-metoksi-naftalen-2-ol'ün tepkimeye sokularak:



bunun üzerine formül (III) bileşiğinin 1.ci pozisyonunda formilleştirme tepkimesi gerçekleştirilerek formül (IV) bileşiğine ulaşılır:



formül (IV) bileşiği sülfonilasyon tepkimesine sokularak formül (V) bileşiğine ulaşılır:



R burada $-CH_3$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-CF_3$ grubunu veya toluili temsil eder;

5 formül (V) bileşiği, bir geçiş metali ve indirgeyici bir madde varlığında deoksijenasyon tepkimesine sokularak formül (I) bileşiğine ulaşılır, ve bu da katı bir madde halinde ayrılır.

Formül (III) bileşiği ticari olarak piyasada bulunur ya da alışlagelmiş veya literatürde açıklanan kimyasal tepkimeler ile meslek erbabı için kolaylıkla ulaşılabilir.

R tercihen $-CH_3$ grubunu veya toluili temsil eder.

10 Buluşa uygun yöntemde, formül (III) bileşiğinin formül (IV) bileşiğine dönüşümü, anilin varlığında, etil ortoformiyatın etkimesi ve ardından, elde edilen ara ürün iminin hidroliz edilmesinden ibarettir.

15 Buluşa uygun yöntemde, formül (IV) bileşiğinin formül (V) bileşiğine dönüşümü, bir sülfonilasyon basamağından ibarettir; bu sülfonilasyon basamağı, bir sülfonil klorür, bir sülfonik anhidrid veya bir sülfonimidin etkimesiyle gerçekleştirilir. Tercih edilen bir gerçekleşme şekline uygun olarak, bu sülfonilasyon basamağı, bir sülfonil klorürün ve bilhassa, tosil klorür veya mesil klorürün etkimesiyle gerçekleştirilir.

Buluşa uygun yöntemde, formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümü, bir geçiş metali ve indirgen bir madde varlığında deoksijenasyon basamağından ibarettir.

20 Tercihen, geçiş metali nikel, paladyum veya platindir. Geçiş metali bir tuz halinde veya basit madde halinde olabilir.

Tercihen, geçiş metali tuzu, nikel tuzu veya paladyum tuzu, daha tercihen paladyum tuzudur.

25 Elverişli olarak, indirgen madde şunlardan biridir: sodyum borohidrür veya lityum hidrür ve alüminyum hidrür gibi bir hidrür; dimetilamin-boran gibi bir aminoboran; dimetoksümetilsilan gibi bir alkoksilan; trietilsilan gibi bir alkilsilan; magnezyum gibi toprak-alkali bir metal; dihidrojen. Tercihen, indirgen madde dihidrojendir ve ya doğrudan gaz halinde kullanılır ya da dolaylı olarak amonyum formiyatın ayrışmasıyla elde edilir. İndirgeyici madde, tercihen, amonyum formiyatın ayrışmasıyla elde edilen dihidrojendir.

30 Tercih edilen bir başka gerçekleşme şekline uygun olarak, formül (V) bileşiğinin formül (I) bileşiğine dönüşümü, nikel, bilhassa nikel tuzu ve bir hidrürün, tercihen sodyum borohidrürün varlığında bir deoksijenasyon basamağından ibarettir.

Tercih edilen bir başka gerekleŖme Ŗekline uygun olarak, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşümü, paladyum ve dihidrojen varlığında bir deoksijenasyon basamağından ibarettir.

5 Tercih edilen bir başka gerekleŖme Ŗekline uygun olarak, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşümü, paladyum ve bir toprak-alkali metalin, tercihen magnezyumun varlığında bir deoksijenasyon basamağından ibarettir. ElveriŖli olarak, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşüm tepkimesi, dimetilformamid, dioksan, tetrahidrofuran ve tolüen ve bilhassa, dimetilformamid iinde gerekleŖtirilir.

10 Tercihen, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşüm tepkimesi 25°C ila 110°C arasında, bilhassa, 40°C ila 95°C arasında gerekleŖtirilir.

Tercih edilen bir başka gerekleŖme Ŗekline uygun olarak, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşümü, bir geiŖ metalinin, indirgen bir maddenin ve bir ligandın varlığında bir deoksijenasyon basamağından ibarettir.

15 Ligand, ya bir fosfin ligandı, ya bir diaminokarbon ligandı, daha tercihen, bir fosfin ligandı ve bilhassa, 1,3-bis(difenilfosfino)propan veya (9,9-dimetil-9H-ksanten-4,5-diil)bis(difenilfosfan) olabilir.

20 Endüstriyel sentez yönteminin elveriŖli bir varyantı, formül (V) bileŖiđinin formül (I) bileŖiđine dönüşümünün doğrudan gerekleŖtirilmesinden ibarettir; bu sülfonilasyon tepkimesi ve bu deoksijenasyon tepkimesi geiŖ metalinin varlığında «tek kap» yöntemiyle yapılır.

Bu yöntem, aŖađıdaki sebeplerden dolayı bilhassa ilgi ekicidir:

- basit ve fazla pahalı olmayan bir hammaddeden yola ıkarak iyi verimlerle formül (I) bileŖiđinin sanayi öleğinde elde edilmesine olanak sağlar;
- baŖlangı substratının iinde bir naftalen ekirdeđi mevcut olduğu iin, 25 aromatikleŖme tepkimesinin olmamasını sağlar;
- agomelatin'in, 7-metoksi-naftalen-2-ol'den yola ıkarak daha az sayıda basamakla elde edilmesine olanak sağlar.

BuluŖa uygun yöntemle göre elde edilen formül (V) bileŖikleri yenidir ve agomelatin ve formül (I) bileŖiđi sentezinde ara ürün olarak yararlıdırlar.

30 Tercih edilen formül (V) bileŖikleri Ŗunlardır:

- 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbensülfonat;
- 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il metansülfonat.

Bu şekilde elde edilen formül (I) bileşiği, gerektiğinde, bir dizi alışlagelmiş kimyasal tepkimeye (örneğin: aldehidin primer alkole indirgenmesi, siyanürleme, indirgeme ve elde edilen primer aminin asetillenmesi) sokularak formül (II)'deki agomelatine ulaşılır.

Aşağıdaki örnekler buluşu açıklar ama hiçbir şekilde onu kısıtlamaz.

- 5 Reaksiyon yollarını iyi bir şekilde geçerli kılmak için, sentezin ara ürünleri sistematik olarak izole edilip karakterize edilirler. Bununla birlikte, ayrılan ara ürün sayısını sınırlayarak yöntemleri büyük ölçüde optimize etmek mümkündür.

Açıklanan bileşiklerin yapıları alışlagelmiş spektroskopik tekniklerle doğrulanmıştır: proton NMR (s = tekli; d = çiftli; dd = çiftlinin çiftlisi) ; karbon NMR (s = tekli; d = çiftli; q = dördütlü).

10 ÖRNEK 1: 7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

Basamak A: 2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

Bir soğutucu ile donatılı bir balonun içine, 7-metoksi-naftalen-2-ol (3,5 g; 20,11 mmol), etil ortoformiyat (3,51 mL; 21,12 mmol) ve anilin (1,83 mL; 20,11 mmol) konur. 20 saat süreyle geri akımda çalkalandıktan sonra soğutulur, katı madde etanollü hidroklorür asidi çözeltisi 2 M (20 mL) içinde öğütülür. 30 dakika süreyle 60°C'de çalkalandıktan sonra soğutulur, katı madde süzülerek toplanır ve ardından suyla yıkanır ve etanol ile azeotropiyle kurutulur ve başka saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanılır (2,95 g ; %73).

¹H NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, δ ppm olarak): 13,17 (s, 1H); 10,74 (s, 1H); 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,07 (dd, J = 8,9 ve 2,4 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H).

Basamak B: 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbensensülfonat

Önceki Basamak A ürününün (1 g; 4,95 mmol) diklorometan (20 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, trietilamin (826 µL; 5,94 mmol) ve tosil klorür (0,99 g; 5,2 mmol) ilave edilir. 24 saat süreyle çalkalandıktan sonra, çözücü buharlaştırılır, ardından kalıntı su/etil asetat karışımıyla alınır. Organik faz seyreltik hidroklorür asidi çözeltisi, su ve tuzlu suyla yıkanır, daha sonra sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve süzülür. Çözücüler buharlaştırılarak ham ürün elde edilir ve bu da sıcak etil asetat içinde tekrar kristallendirilerek saflaştırılır ve başlıktaki ürün elde edilir (1,132 g; %65).

Erime noktası: 147-148 °C.

¹H NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, δ ppm olarak) : 10,41 (s, 1H); 8,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8, 9 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,19 (dd, J = 8, 9 ve 2,6 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8, 9 Hz, 1H) ; 3,93 (s, 3H); 2,45 (s, 3H).

¹³C NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, δ ppm olarak): 190,3 (d); 161,5 (s); 154,3 (s); 146,4 (s); 136,4 (d); 132,8 (s); 131,5 (s); 130,3 (2 x d); 129,9 (d); 128,6 (2 x d); 127,8 (s); 121, 5 (s); 120,1 (d); 118,6 (d) ; 104,1 (d); 55, 6 (q); 21, 9 (q).

Basamak C: 7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

- 5 Etüv içine konmuş ve argon ile tasfiye edilmiş bir balonun içine, önceki Basamak B ürünü (356 mg; 1 mmol), paldyum asetat (4,5 mg; 0,02 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (8,2 mg; 0,02 mmol), dimetilformamid (2 mL), trietilamin (556 µL; 4 mmol) ve formik asit (150 µL; 4 mmol) konur. Şişe, 1,5 saat süreyle 90°C'ye ısıtılmış banyonun içine yerleştirilir. Soğutulduktan sonra, karışım etil asetat içinde seyreltilir ve organik faz sulu hidroklorür asit
- 10 çözeltisi 1 M ve tuzlu suyla yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve süzülür. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra, ham ürün nötr alümin üzerinden süzülerek saflaştırılır ve başlıktaki ürün elde edilir (139 mg ; %75).

Erime noktası: 65-67 °C.

- ¹H NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, 300,13 MHz, δ ppm olarak): 10, 29 (s, 1H); 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7, 9 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,1 ve 7,1 Hz, 1H); 7, 23 (dd, J = 8, 9 ve 2, 6 Hz, 1H) ; 3,98 (s, 3H).
- 15

¹³C NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, 75,5 Mhz, δ ppm olarak) : 194,1 (d) ; 160,7 (s) ; 138,3 (d) ; 135,1 (d) ; 132, 2 (s) ; 130, 2 (s) ; 129,9 (d) ; 129,3 (s) ; 122,5 (d) ; 119,8 (d) ; 103, 6 (d) ; 55, 6 (q).

- 20 ÖRNEK 2: 7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

Basamak A: 1-formil-7-metoksinaftalen-2-il metansülfonat

- Örnek 1 Basamak A'da elde edilen bileşiğin (300 mg; 1,485 mmol) diklorometan (5 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, trietilamin (250 µL; 1,782 mmol) ve mesil klorür (120 µL) ilave edilir. Bir saat süreyle çalkalandıktan sonra, çözücü buharlaştırılır ve kalıntı etil asetat/su
- 25 karışımıyla alınır. Organik faz iki kez suyla ardından tuzlu sayla yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve süzülür. Çözücü buharlaştırılarak başlıktaki ürün saflaştırmaya gerek olmadan temiz bir halde elde edilir (416 mg ; % 95).

- ¹H NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, δ ppm olarak): 10, 74 (s, 1H) ; 8, 72 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7, 3 6 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7, 22 (dd, J = 8,9 ve 2,4 Hz, 1H) ; 3,97 (s, 3H) ; 3,32 (s, 3H).
- 30

¹³C NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, δ ppm olarak): 190,4 (d); 161,6 (s); 153,2 (s); 136,8 (d); 133,1 (s); 130,0 (d); 128,0 (s); 121, 6 (s); 120,3 (d); 118,2 (d); 104,0 (d); 55,7 (q); 38,5 (q).

Basamak B: 7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

Başlıktaki ürün (% 84), Örnek 1 Basamak C'de anlatılan yöntemle uygun olarak, önceki Basamak A ürününden yola çıkarak ve 1,5 saat yerine 90°C'de 4 saatlik tepkimeyle elde edilir.

5 Erime noktası: 65-67 °C.

¹H NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, 300,13 MHz, δ ppm olarak) : 10,29 (s, 1H) ; 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H) ; 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H) ; 7,9 (d, J = 7,1 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H) ; 7,45 (dd, J = 8,1 ve 7,1 Hz, 1H) ; 7,23 (dd, J = 8,9 ve 2,6 Hz, 1H) ; 3,98 (s, 3H).

10 ¹³C NMR spektroskopik analiz (CDCl₃, 75,5 MHz, δ ppm olarak): 194,1 (d); 160,7 (s); 138,3 (d); 135,1 (d); 132,2 (s); 130,2 (s); 129,9 (d); 129,3 (s); 122,5 (d); 119,8 (d); 103,6 (d); 55,6 (q).

ÖRNEK 3: 7-metoksinaftalen-1-karbaldehid

Argon ile tasfiye edilmiş bir balonun içinde, 7-metoksi-naftalen-2-ol'ün (70 mg; 0,35 mmol) anhidr dimetilformamid (1 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, birkaç bölüm halinde sodyum hidrür (%60; 17 mg; 0,415 mmol) ilave edilir. Ortam sıcaklığında 30 dakika süreyle çalkalandıktan sonra, tosil klorür birkaç bölüm halinde ilave edilir (190,5 mg; 0,36 mmol). Ortam sıcaklığında 4 saat süreyle çalkalandıktan sonra, 1,3-bis(difenilfosfino)propan (7,1 mg; 0,017 mmol), paladyum asetat (3,9 mg; 0,073 mmol), trietilamin (192 µL; 1,38 mmol) ve formik asit (150 µL; 4 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 1,5 saat süreyle 90°C'de 20 ısıtılır. Soğutulduktan sonra, karışım etil asetat ile seyreltilir ve organik faz sulu hidroklorür asidi çözeltisiyle 1 M ve ardından tuzlu suyla yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve süzülür. Çözücünün buharlaştırılmasından sonra, ham ürün nötr alümin üzerinden süzülür (seçici: etil asetat) ve başlıktaki ürün elde edilir (61,6 mg ; % 95).

Erime noktası: 65-67 °C.

25