



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.04.1973 (P. 162172)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.1974

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1975

Kl. 12q,17
12o,11

MKP C07c 63/50

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
P. 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Twórcy wynalazku: Wiesław Buchowiecki, Henryk Zajac, Jordan Zjawiony

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Łódzka, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu
2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-octowego,
szczególnie kwasu
2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-propionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1—7 atomów węgla, nasyconą lub nienasyconą, szczególnie kwasu 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-propionowego.

Kwas 2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-octowy, a zwłaszcza kwas 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-propionowy są skutecznymi lekami o działaniu przeciwpalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym.

Znane sposoby wytwarzania kwasu 2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-octowego, między innymi według patentu RFN nr 2039602 polegają na stosowaniu jako produktu wyjściowego 2-metoksynaftalenu, który w większości przypadków acetyluje się, na przykład chlorkiem acetylu, w położeniu 6 i poddaje się odpowiednim przemianom chemicznym grupę acetylową.

Acetylowanie 2-metoksynaftalenu w położeniu 6 jest procesem żmudnym, wymagającym stosowania nitrobenzenu jako rozpuszczalnika, przy czym wyodrębnianie i oczyszczanie produktu jest pracochłonne.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania kwasu 2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, szczególnie kwasu 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego, z którego wyeliminowano proces acetylowania 2-metoksynaftalenu.

2

Cel ten zgodnie z wynalazkiem osiągnięto w ten sposób, że jako produkt wyjściowy stosuje się 1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza chlor lub brom, który poddaje się chlorometylowaniu za pomocą paraformaldehydu w obecności stężonego kwasu solnego lub gazowego chlorowodoru, korzystnie w dioksanie lub lodowatym kwasie octowym, a także w obecności 85% kwasu fosforowego w temperaturze 55—80°C. Surowy produkt chlorometylowania oczyszcza się przez ogrzewanie z węglem aktywnym w rozpuszczalnikach organicznych, otrzymując w efekcie 6-chlorometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze ogólnym 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, który następnie poddaje się reakcji z cyjankiem potasu lub sodu w rozpuszczalnikach organicznych, jak mieszaniny niższych alkoholi z wodą, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, aceton i inne w temperaturze 40—60°C, otrzymując 6-cyjanometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze ogólnym 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Dalszym etapem wytwarzania według wynalazku jest alkilowanie 6-cyjanometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalenu za pomocą halogenków alkilowych o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenia a Y oznacza chlor, brom lub jod, drogą ogrzewania z zasadami takimi jak wodorek sodu, amidek sodu lub potasu, III rzędu, -butanolan potasu itp. w rozpuszczalnikach aprotowych, jak dwumetyloformamid, dwumetylosul-

fotlenek, benzen, toluen i inne w temperaturze 20—80°C. Alkilowanie 6-cyjanometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalenu według wynalazku prowadzi się także metodą katalityczną w 50% wodnym roztworze wodorotlenku sodu, przy użyciu halogenków alkilowych o wzorze ogólnym 6, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie i katalitycznych ilości chlorku trójetylobenzyloamoniowego lub innych soli amoniowych, w temperaturze 10—40°C.

W wyniku alkilowania otrzymuje się cyjanek kwasu 2-alkilo-2-(5'-halogeno-6'-metoksy-2'-naftylo)octowego o wzorze ogólnym 7, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, który poddaje się działaniu suchego gazowego chlorowodoru w roztworze bezwodnego alkoholu etylowego, otrzymując chlorowodorek iminoeteru o wzorze ogólnym 8, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie. Chlorowodorek iminoeteru hydrolizuje się z kolei przez ogrzewanie z kwasami lub zasadami do kwasu 2-alkilo-2-(5'-halogeno-6'-metoksy-2'-naftylo)octowego o wzorze ogólnym 9, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, który następnie poddaje się dehalogenacji przez ogrzewanie z amalgamatem sodowym w rozcieńczonych wodnych roztworach wodorotlenku sodowego w temperaturze wrzenia.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 50 g 1-bromo-2-metoksynaftalenu rozpuszczono w 100 ml dioksanu, dodano 9 g paraformaldehydu, 25 ml stężonego kwasu solnego i ogrzano do temperatury 80°C do rozpuszczenia się paraformaldehydu. Utrzymując temperaturę 70°C przepuszczano przez roztwór, gazowy chlorowódor w czasie 6 godzin. Następnie dodano do mieszaniny reagującej węgla aktywnego i ogrzewano 20 minut w temperaturze 70°C. Po odsączeniu węgla i schłodzeniu mieszaniny do 5°C wypadł krystaliczny osad produktu reakcji, który oczyszczono przez krystalizację z acetonu (z dodatkiem węgla aktywnego). Otrzymano 35 g 6-chlorometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu o temperaturze topnienia 144—145°C.

9,14 g 6-chlorometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu rozpuszczono w 50 ml dwumetylosulfotlenku i do otrzymanego roztworu wdroplono 1,98 g cyjanu sodu w 20 ml dwumetylosulfotlenku. Reakcję prowadzono 2 godziny utrzymując temperaturę 40°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reagującej do temperatury pokojowej dodano 100 ml wody i całość ekstrahowano chloroformem. Ekstrakty chloroformowe suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 7 g 6-cyjanometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu o temperaturze topnienia 151—152°C.

Roztwór 540 mg 6-cyjanometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu w 10 ml dwumetylosulfotlenku wdroplono do roztworu 235 mg III rzęd.-butanolu potasowego w 10 ml dwumetylosulfotlenku. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu. Pojawiło się silne purpurowoczerwone zabarwienie. Po 15 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodano 0,4 ml jodku metylu i mieszano jeszcze

2 godziny. Następnie mieszaninę wylano do 20 ml wody i ekstrahowano trzy razy 20 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 500 mg surowego cyjanu kwasu 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego w postaci żółtego oleju.

500 mg cyjanu kwasu 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego rozpuszczono w 10 ml absolutnego alkoholu, nasycono otrzymany roztwór suchym gazowym chlorowodem i pozostawiono na dwa dni w temperaturze 5°C. Po odparowaniu alkoholu otrzymano krystaliczny osad chlorowodoru iminoeteru, który ogrzewano do wrzenia z 10 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w czasie 1 godziny. Czysty kwas 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowy otrzymano przez zakwaszenie kwasem solnym mieszaniny poreakcyjnej i krystalizację surowego produktu z metanolem. Ogółem otrzymano 250 mg kwasu o temperaturze topnienia 196—198°C.

250 mg kwasu 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego rozpuszczono w 5 ml wody zawierającej stechiometryczną ilość wodorotlenku sodowego. Roztwór ogrzewano 6 godzin pod chłodnicą zwrotną z 15 g 2% amalgamatu sodowego. Warstwę wodną zdekantowano i zakwaszono kwasem solno-naftylo)propionowego o temperaturze topnienia 150—152°C.

Przykład II. 23,2 g 1-chloro-2-metoksynaftalenu wysypano porcjami do ogrzanego do temperatury 45°C, homogenicznego roztworu 5,5 g paraformaldehydu w 26 ml lodowatego kwasu octowego, 21 ml stężonego kwasu solnego i 9 ml kwasu ortofosforowego. Mieszaninę reagującą utrzymywano 5 godzin w temperaturze 55—60°C przy intensywnym mieszaniu, a następnie wylano do 200 ml zimnej wody i ekstrahowano trzy razy 50 ml benzenu. Ekstrakty benzenowe starannie przemyto zimną wodą, zimnym roztworem węglanu sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu ekstraktów benzenowych bezwodnym siarczanem magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość rozpuszczono w małej ilości acetonu i silnie schłodzono. Otrzymano krystaliczny osad (15 g) 6-chlorometylo-1-chloro-2-metoksynaftalenu o temperaturze topnienia 98—99°C.

Reakcję z 6-chlorometylo-1-chloro-2-metoksynaftalenem przeprowadzono jak w przykładzie I dla 6-chlorometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu. Otrzymano 4,2 g kwasu 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego o temperaturze topnienia 151—152°C.

Przykład III. 540 mg 6-cyjanometylo-1-bromo-2-metoksynaftalenu otrzymanego zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie I rozpuszczono w 10 ml suchego benzenu, dodano 97 mg amidku sodowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 1 godzinę. Następnie dodano 290 mg jodku metylu i ponownie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 6 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodano 5 ml wody, warstwę benzenową oddzielono, przemyto wodą i suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano pod próżnią. Cyjanek kwasu 2-(5'-bromo-6'-meto-

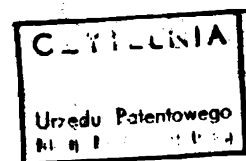
ksy-2'-naftylo)propionowego otrzymano w postaci żółtego oleju (1000 mg) zawierającego około 50% rozpuszczalnika. Olej ten w stanie surowym przetwarzano zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie I. Otrzymany chlorowodorek iminoeteru bez wyodrębniania i oczyszczania ogrzewano z 20 ml 10% kwasu solnego w czasie 3 godzin. Wytrącony kwas 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowy odsączono i krystalizowano z metanolu. Otrzymano 210 mg produktu, o temperaturze topnienia 195—196°C. Kwas 2-(5'-bromo-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowy poddano dehalogenacji zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie I. Otrzymano 120 mg kwasu 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego o temperaturze topnienia 150—152°C.

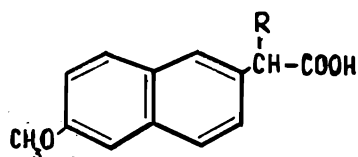
Przykład IV. Do mieszaniny 11,8 g 6-cyjanometylo-1-chloro-2-metoksynaftalenu otrzymanego zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie II, 100 mg chlorku trójetylobenzyloamoniowego, 50 ml benzenu i 25 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ochłodzonej do 10°C wprowadzono przy intensywnym mieszaniu 4,75 g gazowego bromku metylu z taką szybkością aby temperatura nie przekroczyła 15°C. Zawartość kolby mieszano następnie 1 godzinę w temperaturze pokojowej i 2 godziny w temperaturze 40°C. Warstwę benzenową oddzielono, przemyto wodą i wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 20 g oleistej pozostałości zawierającej cyjanek kwasu 2-(5'-chloro-6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego. Olej ten bez oczyszczania przerabiano zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie II otrzymując 4,7 g kwasu 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego o temperaturze topnienia 151—152°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu 2-alkilo-2-(6'-metoksy-2'-naftylo)octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1—7 atomów węgla, nasyconą lub nienasyconą, szczególnie kwa-

su 2-(6'-metoksy-2'-naftylo)propionowego, **znamienny tym**, że 1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze 2, w którym X oznacza chlor lub brom, poddaje się chlorometylowaniu za pomocą paraformaldehydu w obecności stężonego kwasu solnego lub/i gazowego chlorowodoru, korzystnie w dioksanie lub lodowatym kwasie octowym, a także w obecności 85% kwasu fosforowego, po czym oczyszcza się surowy produkt, a otrzymany 6-chlorometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjankiem potasu lub sodu w rozpuszczalnikach organicznych, jak mieszaniny niższych alkoholi z wodą, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, aceton, otrzymując 6-cyjanometylo-1-halogeno-2-metoksynaftalen o wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, który z kolei alkiluje się za pomocą halogenków alkilowych o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie a Y oznacza chlor, brom lub jod, drogą ogrzewania z zasadami, jak wodorkiem sodu, amidkiem sodu lub potasu, III rzęd.-butanolanem potasu, w rozpuszczalnikach aprotowych, jak dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, benzen, toluen, bądź też za pomocą metody katalitycznej w 50% wodnym roztworze wodorotlenku sodu, przy użyciu halogenków alkilowych o wzorze 6, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie i katalitycznych ilości soli amoniowych, jak chlorku trójetylobenzyloamoniowego, po czym otrzymany cyjanek kwasu 2-alkilo-2-(5'-halogeno-6'-metoksy-2'-naftylo)octowego o wzorze 7, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu suchego gazowego chlorowodoru w roztworze bezwodnego alkoholu etylowego, otrzymując chlorowodorek iminoeteru o wzorze 8, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, który następnie hydrolizuje się przez ogrzewanie z kwasami lub zasadami do kwasu 2-alkilo-2-(5'-halogeno-6'-metoksy-2'-naftylo)octowego o wzorze 9, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, zaś związek o wzorze 9 poddaje się dehalogenacji przez ogrzewanie z amalgamatem sodowym w rozcieńczonych wodnych roztworach wodorotlenku sodowego.





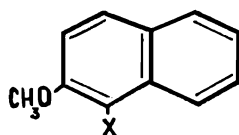
WZÓR 1

R-Y

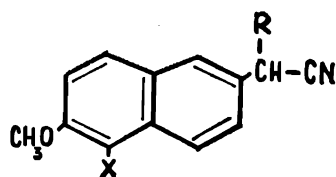
WZÓR 5

R-X

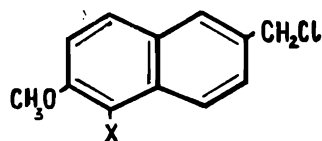
WZÓR 6



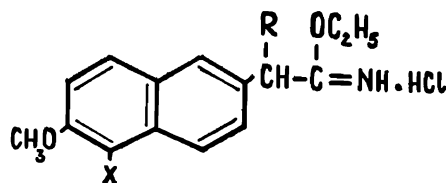
WZÓR 2



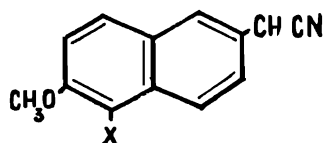
WZÓR 7



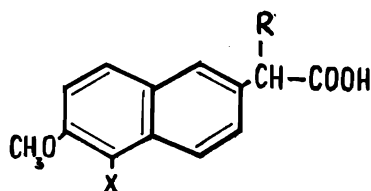
WZÓR 3



WZÓR 8



WZÓR 4



WZÓR 9

CZYTELNIA

Ur. edu. Patentow...

ERRATA

Łam 4, wiersz 28
jest: wodną zdekantowano i zakwaszono kwasem sol-
powinno być: wodną zdekantowano i zakwaszono kwasem
 solnym. Otrzymano 160 mg kwasu 2/6'-nietoksy-2'-
Uwaga: na str. 1 u dołu, str. 2, 3 i 4 u góry wydrukowano
 błędnie numer opisu — powinno być 77 201.

PZG Bydg. zam. 1112/75, nakł. 110 egz.

Cena 10 zł