

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240715
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15.08.84
(21) {PV.6195-84}

(40) Zveřejněno 16.07.85

(45) Vydáno 15.08.87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 43/225
//C 07 C 57/30

(75)

Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc.; PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.;
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.; DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.;
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik; BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc.;
KUCHAŘ MIROSLAV ing. CSc.; SMRŽ RUDOLF ing. CSc.;
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

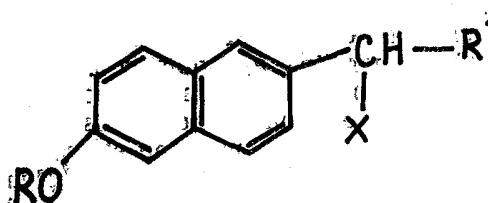
(54) Způsob výroby 1-(6-alkoxy-2-naftyl)alkylhalogenidů

1

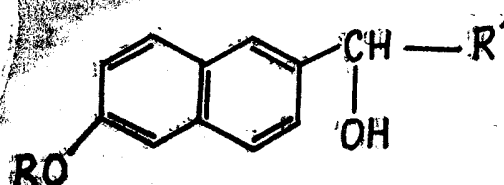
Způsob výroby 1-(6-alkoxy-2-naftyl)alkylhalogenidů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl, R¹ značí C₁ až C₂ alkyl a X značí chlor nebo brom z alkoholu obecného vzorce II, kde R a R¹ mají shora uvedený význam, spočívá v tom, že se na alkohol obecného vzorce II působí azeotropickou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvartérních amoniových solí v molárním poměru složek 1:2 až 10:0,02 až 0,1, za intenzivního míchání v dvoufázovém systému vodná fáze-organická rozpouštědla při teplotě 20 až 80 °C, načež se po dokončení reakce organická fáze oddělí a po odpaření rozpouštědel se získaný tuhý produkt obecného vzorce I čistí krystalizací.

Uvedené sloučeniny jsou meziprodukty při výrobě léčiv s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými účinky.

I



II



Vynález se týká způsobu 1-(6-alkoxy-2-naftyl)alkylhalogenidů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl, R^1 značí alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a X značí chlor nebo brom. Uvedené sloučeniny obecného vzorce I slouží jako meziprodukty při výrobě 1-(6-alkoxy-2-naftyl)alkanových kyselin a jejich derivátů. Doposud největší použití našly tyto látky jako farmaka s vysokou účinností a nízkou toxicitou při léčení zánětlivých onemocnění jako reumatoidní artritidy, osteoartritidy, Stillově nemoci s významným analgetickým a antipyretickým efektem. Typickým zástupcem této skupiny látek je kyselina (+)-1-(6-methoxy-2-naftyl)propionová s generickým názvem Naproxen, která je účinnou součástí protizánětlivých a analgetických přípravků, např. Naprosynu (viz např. US patenty číslo 3 904 682, č. 3 978 116, č. 3 958 012). V poslední době se 2-(X-substituované aryl)alkanové kyseliny, zvláště deriváty kyseliny isovalerové, používají jako insekticida s výrazným pyrethroidním účinkem (viz Angew. Chem. Int. Ed. 11, 460 (1972)).

V literatuře a patentních spisech jsou popsány syntheses některých látek obecného vzorce I. Tak například v US patentu číslo 3 651 106 je popsán způsob přípravy 1-(6-methoxy-2-naftyl)ethylchloridu, tedy sloučeniny obecného vzorce I, kde $R=R^1=CH_3$ a X značí Cl, vycházející z odpovídajícího substituovaného alkoholu, z kterého nejprve reakcí s p-toluensulfonylchloridem připraví příslušný p-toluensulfoester a ten po působení halogenidu lithného poskytne žádaný halogenderivát obecného vzorce II, kde $R=R^1=CH_3$ a X = Cl. Podstatnou nevýhodou tohoto postupu je to, že se reakce provádí ve dvou reakčních stupních, přičemž příprava p-tosylesteru se provádí v prostředí přebytečného pyridinu. U druhého stupně pak vzniká malé množství nežádoucího nenasyceného derivátu, který znečišťuje produkt. Z uvedeného je zřejmé, že tento postup má řadu nevýhod, z nichž nejpodstatnější jsou relativně vysoká spotřeba agresivních chemikálií (p-toluensulfonylchlorid a pyridin) a problémy s čištěním odpadních vod. Je tedy jak z technologického, tak i ekonomického hlediska nevýhodný. Příprava výše uvedené sloučeniny z odpovídajícího alkoholu působením plynného suchého chlorovodíku nebo thionylchloridu s neuvedenými výtěžky a fyzikálně-chemickými charakteristikami je popsána v Bull. Chem. Soc. Japan 52, 3633 (1979). Nevýhodou tohoto postupu jsou agresivní a drahá činidla, zvláště thionylchlorid, jehož použití je z hygienického, bezpečnostního i ekonomického hlediska značně nevýhodné.

V Bull. soc. chim. France 1954, 511 je popsán způsob výroby 1-(6-methoxy-2-naftyl)propylchloridu, sloučenina obecného vzorce I, kde $R=CH_3$, $R^1=C_2H_5$, X=Cl, z příslušného alkoholu působením bezvodého

plynného chlorovodíku v prostředí benzenu, načež se izolovaný produkt čistí krystalizací z petroletheru. Nevýhodou tohoto postupu je nadměrná spotřeba plynného chlorovodíku spojená s jeho zachycováním a z požárně bezpečnostního hlediska pak použití nebezpečných hořlavín I. třídy.

Na tyto známé postupy v pozitivním smyslu navazuje způsob podle vynálezu, který uvedené nevýhody částečně nebo zcela odstraňuje. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se na alkohol obecného vzorce II, kde R a R^1 mají shora uvedený význam, působí azeotropickou kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvartérních amoniových solí v dvoufázovém systému vodná fáze-organické rozpouštědlo při teplotě 20 až 80 °C, s výhodou 20 až 40 °C za intenzivního míchání. Po ukončené reakci se oddělí organická fáze, vodná se promyje shodným rozpouštědlem a ze spojených extraktů se oddestilují rozpouštědla a získaný tuhý produkt obecného vzorce I se překrystaluje. Molární poměr reakčních složek alkohol : kyselina : katalyzátor je 1 : 2 až 10 : 0,02 až 0,10. Jako katalyzátor fázového přenosu lze použít kvartérních amoniových solí, jako trioktylmetylamoniumchlorid, triethylbenzylamoniumchlorid, cetyltrimethylamoniumbromid, tetrabutylamoniumhydrogensulfát, nebo také fosfoniových solí jako hexadecyltributylfosfoniumbromid a další. Jako organická rozpouštědla se používají halogenované uhlovodíky, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, jako dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen, tetrachlorethylen a aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen, popřípadě jejich směsi.

Způsob podle vynálezu má proti známému stavu techniky řadu výhod. Z technologického hlediska je snadno proveditelný v běžných jednoduchých aparaturách, reakce probíhá rychle již za mírných reakčních podmínek a její průběh se nechá snadno sledovat pomocí chromatografických metod, a tím šetřit energii. Používá snadno dostupných levných činidel a rozpouštědel. Produkt se získá ve vysokém výtěžku a čistotě. Z uvedeného vyplývá i ekonomická výhodnost způsobu podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu je doložen několika konkrétními příklady provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezuji předmět a rozsah vynálezu.

Příklad 1

Směs 20,2 g alkoholu obecného vzorce II, kde $R=R^1=CH_3$, 26 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 100 ml dichlorethanu a 2,2 g triethylbenzylamoniumchloridu byla 1 h intenzivně míchána při 20 °C, organická vrstva oddělena, promyta vodou a po odpaření zbytek krystalován z toluenu. Bylo

získáno 20,3 g (92 %) alkylhalogenidu obecného vzorce I, kde $R=R^1=CH_3$ a $X=Cl$, t. t. 82 až 84 °C.

Příklad 2

Směs 6,5 g alkoholu obecného vzorce II, kde $R=CH_3$, $R^1=CH_2CH_3$, 7,7 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 15 ml toluenu a 0,3 g hexadecyltrimethylamoniumbromidu byla míchána 1 h při 40 °C, organická vrstva oddělena, promyta vodou. Po zahuštění roztoku na poloviční objem ochlazením vypadly krystaly, které byly odsáty a promyty toluenem. Bylo získáno 6,54 g (93 %) alkylhalogenidu obecného vzorce I, kde $R=CH_3$, $R^1=CH_2CH_3$ a $X=Cl$, t. t. 49 až 51 stupňů Celsia.

Příklad 3

Směs 40,4 g alkoholu obecného vzorce II, kde $R=R^1=CH_3$, 114 ml azeotropické kyseliny bromovodíkové, 200 ml tetrachlorethylenu a 2,5 g trioktylmethylamoniumchloridu byla intenzivně míchána při 20 °C 2 h, organická vrstva byla oddělena, promyta ledovou vodou a po zahuštění a ochlazení bylo filtrací izolováno 47,2 g (89 %) alkylhalogenidu obecného vzorce I, kde $R=R^1=CH_3$ a $X=Br$, t. t. 95 až 97 °C.

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu pro syntézu meziproduktů léčiv na bázi substituovaných arylalkanových kyselin a rovněž pro výrobu látek s pyrethroidními účinky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-(6-alkoxy-2-naftyl)alkylhalogenidů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl, R^1 značí alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a X značí chlor nebo brom, z alkoholu obecného vzorce II, kde R a R^1 mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se na alkohol obecného vzorce II působí azeotropickou kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvartérních amoniových solí v molárním poměru složek 1 : 2 až 10 : 0,2 až 0,1 za míchání v dvofázovém systému vodná fáze-organické rozpouštědlo při teplotě 20 až

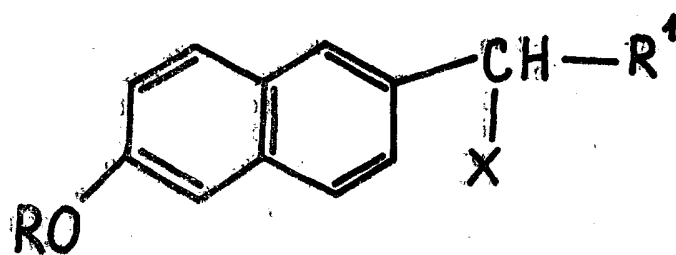
80 °C, načež se po dokončení reakce organická fáze oddělí, a po odpaření rozpouštědla se získaný tuhý produkt obecného vzorce I čistí krystalizací.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kvartérní amoniové soli použijí trioktylmethylamoniumchlorid, benzyltriethylamoniumchlorid.

3. Způsob podle bodu 1 až 2, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo použije halogenovaných uhlovodíků obsahujících 1 až 4 atomy halogenu a 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzen a jeho metylderiváty.

1 list výkresů

I



II

