



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **99-00294**

(22) Data de depozit: **08.10.1997**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.10.2005** BOPI nr. 10/2005

(30) Prioritate:

**09.10.1996 HU P 96 02762; 02.07.1997
HU P 97 01137**

(41) Data publicării cererii:

30.03. 2001 BOPI nr. 3/2001

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **HU 97/00058 08.10.1997**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 98/15516 16.04.1998**

(73) Titular:

• **EGIS GYOGYSZERGYAR RT.,
KERESZTURI UT 30-38, BUDAPESTA, HU**

(72) Inventatori:

• **KOTAY NAGY PETER, NAGYMEZO U. 73,
VAC, HU;**
• **BARKOCZY JOZSEF ATTILA, SZIROM
U.4-6/B, BUDAPESTA, HU;**
• **SIMIG GYULA ISTVAN, HOLLOSY SIMON
U.25, BUDAPESTA, HU;**
• **SZTRUHAR ILONA IREN, CSOKONAI
UTCA 16, BUDAPESTA, HU;**

• **BALAZS LASZLO ISTVAN, BAROSS**

UTCA 38, BUDAPESTA, HU;

• **DOMAN IMRE DEZSO, MOHACS UTCA
18/B, BUDAPESTA, HU;**

• **RATKAI ZOLTAN, MONORI UT 19,
BUDAPESTA, HU;**

• **GREFF ZOLTAN, GYONGYVIRAG U. 8,
BUDAPESTA, HU;**

• **SERES JENO PETER, RADDA BARNEN
UTCA 6, BUDAPESTA, HU;**

• **CLEMENTIS GYORGY, REGOS U. 9,
BUDAPESTA, HU;**

• **KARANCSI TAMAS, ATTILA U. 65,
BUDAPESTA, HU;**

• **LADANYI LASZLO BELA, MEREDK
UTCA 25, BUDAPESTA, HU;**

• **BLASKO GABOR GYULA, POSA LAJOS
UTCA 41, BUDAPESTA, HU**

(74) Mandatar:

**CABINET M. OPROIU - CONSILIERE ÎN
PROPRIETATE INTELECTUALĂ - S.R.L.
ȘOSEAUA N. TITULESCU 119, BL. 3,
SC. B, AP. 57, SECTOR 1 C.P. 2-229,
BUCUREȘTI**

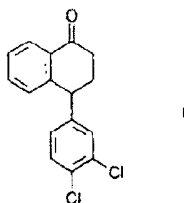
(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0346226

(54) **PROCEDEU PENTRU PREPARAREA 4-(3,4-DICLORFENIL) -3,4-DIHDRO-1(2H)-NAFTALEN-1-ONEI DE PURITATE ÎNALTĂ**

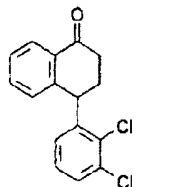
(57) Rezumat:

Procedeu de preparare a 4-(3,4-diclor-fenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-ONEI cu formula I,



de puritate înaltă, prin reacția dintre o-diclor-benzen și α -naftol, într-un solvent ca mediu de reacție, în prezența unui catalizator Friedel-Crafts, care cuprinde cristalizarea produsului brut de reacție, cu formula I, cel puțin o dată, dintr-un solvent polar și cel puțin o dată, dintr-un solvent nepolar, etapele de cristalizare men-

ționate putând fi realizate într-o succesiune opțională, iar cantitatea de produs 4-(2,3-diclor-fenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, cu formula II,



este redusă la o proporție mai mică de 1%. Compusul cu formula I este un intermediar farmaceutic util. Avantajul acestui procedeu este reprezentat de faptul că se obține compusul dorit, într-o formă de puritate înaltă.

Revendicări: 6

Examinator: **biochimist CREȚU ADINA**

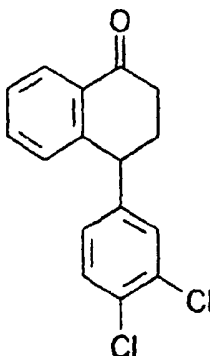


Orice persoană interesată are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a hotărârii de acordare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii acesteia

RO 120194 B1

Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onei de puritate înaltă, compus utilizat ca intermediar în industria farmaceutică, pentru prepararea unor ingrediente farmaceutici activi.

4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă prezintă structura chimică corespunzătoare formulei I:



și este utilă pentru prepararea *cis*-(1S,4S)-N-metil-N-(3,3-diclorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenaminei, medicament cunoscut sub denumirea de sertralină, pentru tratamentul depresiei psihice.

Sunt cunoscute procedee de preparare a compusului cu formula I. Astfel, în brevetul **US 4536518**, procedeul descris prezintă, în prima etapă, reacția dintre o-diclorbenzen și clorură de benzoil, din care se obține derivatul de benzofenonă substituit corespunzător, în etapa următoare, derivatul de benzofenonă este supus unei reacții de condensare Stobbe cu succinat de dietil, în prezența unui catalizator bazic. În următoarea etapă a secvenței de reacție, se efectuează operațiile de hidroliză și decarboxilare, de exemplu, în prezența acidului bromhidric. Amestecul de acizi E- și Z-4,4-diarilbutancarboxilici, astfel obținut, este redus prin hidrogenare, în prezența unui catalizator. Din derivatul acid, astfel obținut, se prepară o clorură acidă, prin reacția cu clorură de tionil, care se transformă în 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă prin ciclizare în prezența triclorurii de aluminiu. Dezavantajul procedurii constă în faptul că prezintă multe etape de reacție, iar randamentul global nu depășește 8%.

În conformitate cu metoda lui Williams [*Chem. and Ind.* 316 (1990)], valoarea randamentului poate fi mărită la 33%.

În brevetul **US 4777288**, se descrie un procedeu nou și îmbunătățit, de preparare a acizilor 4,4-difenilbutan substituiți corespunzător. În prima etapă, se realizează reacția dintre o-diclorbenzen și anhidridă succinică, în prezența unui catalizator. Acidul 4-(3,4-diclorfenil)-4-cetobutancarboxilic, astfel obținut, este redus cu borohidru de sodium, iar derivatul de butirolactonă, format *in situ*, este supus reacției Friedel-Crafts cu benzen, fără a fi izolat. Benzenul are de asemenea și rol de solvent.

Derivatul de acid diarilbutan, astfel obținut, este transformat în compusul cu formula I, așa cum s-a descris mai sus, în brevetul **US 4536518**. Dezavantajul acestui procedeu constă în numărul mare de etape de reacție; conform brevetului sus-menționat, randamentul global este de 60%.

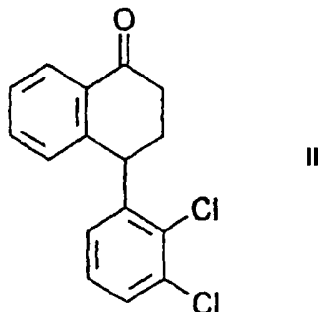
Conform brevetului **US 4839104**, conversia derivatului de butirolactonă în naftalen-1-onă cu formula I se realizează în prezența unui acid tare, într-o singură etapă, fără izolarea derivatului de acid diarilbutan format ca produs intermediar. Acidul tare utilizat este

RO 120194 B1

reprezentat de acid sulfuric 98%, acid trifluormetilsulfonic sau acid fluorhidric. Conform
brevetului sus-menționat, randamentul cel mai ridicat (și anume randamentul global al celor
3 etape, care se ridică la 82%) poate fi obținut utilizând acid fluorhidric. Cu toate acestea,
utilizarea acidului fluorhidric necesită un aparat special, fabricat din poli-(trifluor-monoclor-
etilen)-Daiflon, care prezintă un dezavantaj. Un alt dezavantaj al acestui procedeu constă
în caracterul extrem de corosiv al acidului fluorhidric, acesta putând fi utilizat la scară indus-
trială, doar luând măsuri importante de protecție, neeconomice. Se poate obține un randa-
ment bun, și prin folosirea acidului trifluorsulfonic, însă la scară industrială, procedeul devine
ineficient din punct de vedere economic. Când reacția se realizează în prezența acidului
sulfuric, randamentul este doar 53%, această valoare nefiind mai mare decât cea prezentată
în brevetul **US 4777288**.

Conform **EP-A-346226**, se prepară derivații de 4-arisubstituit-1-tetralonă prin reacția
dintre α -naftol și benzenul disubstituit corespunzător, în prezența unui catalizator reprezentat
de o trihalogenură de aluminiu. Astfel, pentru a prepara 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-
naftalen-1-onă cu formula I, se agită timp de 3 h, la 65°C, un amestec de 1 mol de α -naftol,
1,3 moli de o-diclorbenzen și 2,1 moli de triclorură de aluminiu. Amestecul de reacție se
toarnă peste gheață, iar stratul apos se extrage cu o-clorbenzen. Se usucă stratul organic,
se evaporă, se dizolvă reziduul în metiletilcetonă și se filtrează cu cărbune. După filtrare, se
adaugă metanol, se răcește soluția la 0...4°C, agitându-se, iar cristalele care precipită, se fil-
trează. Conform **EP-A-346226**, compusul precipitat, cu formula I, este obținut cu un randa-
ment de 61% și cu o puritate GC de 98...99%.

Prin reproducerea exemplului din **EP-A-346226** și supunerea produsului cu puritate
GC de 98...99%, la analiză, s-a descoperit că acesta nu este un produs omogen, ci un ames-
tec de 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă cu formula I și 4-(2,3-diclorfenil)-
3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă cu formula II:



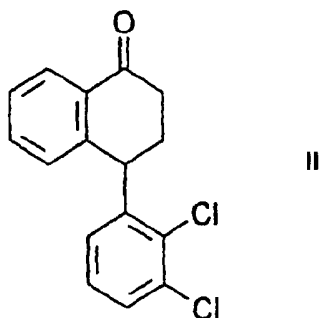
Izomerul contaminant cu formula II reprezintă un compus nou, care nu se regăsește
în stadiul tehnicii. Prezența acestui produs secundar nu este dorită, deoarece atunci când
cantitatea de izomer 2,3 cu formula II depășește 1% din cantitatea de compus dorit, și
anume izomerul 3,4 cu formula I, cantitatea de izomer 2,3 contaminant respectiv apare și în
produsul final, sertralina; în reacții analoge, acest izomer nu poate fi înlăturat până la
proporția dorită.

Problema, pe care o rezolvă invenția, constă în asigurarea unui procedeu prin care
se prepară compusul cu formula I de puritate înaltă, care conține izomerul 2,3 cu formula II,
contaminant, într-o proporție mai mică de 1%.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele arătate, prin aceea că, după reac-
ția dintre α -naftol și o-diclorbenzen, într-un solvent, ca mediu de reacție, în prezența unui
catalizator Friedel-Crafts, produsul brut de reacție cu formula I se cristalizează cel puțin o
dată dintr-un solvent polar și cel puțin o dată dintr-un solvent nepolar, într-o succesiune
opțională, cu agitare și eventual încălzire la reflux, urmată de răcire lentă, pentru finalizarea
cristalizării.

RO 120194 B1

Procedeu conform invenției prezintă ca avantaje reducerea cantității de produs secundar 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă cu formula II:



la o proporție mai mică de 1%, realizarea simplă a acestuia la scară industrială, cu obținerea de compus cu formula I de puritate înaltă.

Conform prezentei invenții, noul izomer 2,3 cu formula II, care nu a fost descris în stadiul tehnicii, a fost izolat și identificat prin metode de spectroscopie, și s-a elaborat un procedeu de eliminare a impurificării cu acest izomer. A fost elaborată o metodă HPLC și GC capilară, pentru determinarea comparativă calitativă a izomerilor cu formulele I și II. Acest procedeu permite controlul purității izomerilor și stă la baza unei metode de purificare, prin care se obține un compus cu formula I cu puritate înaltă.

În conformitate cu procedeuul acestei invenții, se utilizează de preferință, ca solvent polar, un alcan C_{1-13} (metanol, etanol, *n*-propanol sau izopropanol). Pentru cristalizare, se poate utiliza în mod preferabil, metanol.

Conform procedeuului prezentei invenții, se poate utiliza ca solvent nepolar un alcan C_6-C_{10} (de exemplu, *n*-hexan, *n*-heptan, *n*-octan) sau eter (de exemplu, dioxan, eter dietilic, eter metil-*terț*-butilic etc.). Se poate utiliza, de preferință, ca solvent nepolar, *n*-hexan sau eter metil-*terț*-butilic.

În cadrul procedeuului prezentei invenții, se poate utiliza și un amestec de solvenți care să conțină un solvent nepolar (de exemplu, un amestec de *n*-hexan și acetat de etil sau *n*-hexan și izopropanol).

În conformitate cu procedeuul prezentei invenții, ordinea desfășurării etapelor procesului de cristalizare este opțională. Este posibilă mai întâi cristalizarea produsului brut dintr-un solvent polar și apoi dintr-un solvent nepolar sau invers. Conform unei variante preferate a acestui procedeu, se poate realiza, în mod avantajos, cristalizarea produsului brut inițial dintr-un solvent polar și apoi dintr-un solvent nepolar sau dintr-un amestec de solvenți care conține un solvent nepolar.

Conform procedeuului prezentei invenții, se poate obține un izomer 3,4 cu formula I în impurificat cu izomerul 2,3 cu formula II, în proporție mai mică de 1%, preferabil, sub 0,5%.

Produsul brut cu formula I, utilizat ca materie primă, poate fi preparat prin reacția dintre *o*-diclorbenzen și α -naftol, într-un solvent ca mediu de reacție, în prezența unui catalizator Friedel-Crafts.

De preferință, solventul este reprezentat de un exces de *o*-diclorbenzen. Preferabil, reacția se poate realiza în absența unui alt solvent, într-un exces de *o*-diclorbenzen utilizat ca reactant. Reacția se poate realiza totuși și într-un solvent inert. În acest scop, se poate utiliza, de exemplu, nitrobenzen, diclorețan, triclorețilenă sau disulfură de carbon.

Reacția se realizează în prezența unui catalizator Friedel-Crafts. Se preferă utilizarea clorurii de aluminiu, a bromurii de aluminiu, a clorurii de staniu (II) sau a pentafluorurii de antimoniu (V), îndeosebi, preferabil, utilizându-se clorura de aluminiu.

RO 120194 B1

De preferință, reacția se desfășoară utilizând o proporție molară de α -naftol: catalizator Friedel-Crafts : o-diclorbenzen de 1:2:3...1:10:100. Raportul molar al componentelor menționați este în mod avantajos 1:3:10. 1 3

Reacția se poate realiza la o temperatură cuprinsă între 30 și 200°C, de preferință, în jur de 90°C. Reacția se desfășoară timp de câteva ore, durata acesteia fiind în general de 3...6 h. 5

Amestecul de reacție poate fi prelucrat prin metode cunoscute. De preferință, amestecul de reacție se poate turna în apă rece ca gheața, după care se realizează extracția cu un solvent organic (de exemplu, cu alcani halogenați, precum diclormetan, cloroform sau alți solvenți nemiscibili cu apa, precum acetatul de etil), urmată de spălarea, filtrarea și evaporarea stratului organic. 7 9 11

Se dau, în continuare, exemple de realizare a procedurii, conform invenției.

Exemple. Caracteristici fizice ale 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onei cu formula I: 13

Punct topire: 101...102°C; 15

Analiză elementară: $C_{16}H_{12}Cl_2O$ 17

Calculat %:	C, 66,00	H, 4,15	Cl, 24,35	19
Găsit%:	C, 65,77	H, 4,05	Cl, 25,15	

IR(KBr) ν cm^{-1} : 2952, 1675, 1593, 1471, 1450, 1400, 1346, 1331, 1287, 1252, 1204, 1153, 1028, 882, 823, 771, 726, 670, 555, 447; 21

1H RMN ($CDCl_3$): δ ppm : [8,12 dd (8Hz, 2Hz) (1H), (H-8)]; [7,3-7,5 m (3H)(H-5, H-6, H-7)]; [7,24 d(1H)(H-2')]; [6,95 m(2H), (H-5')(H-6')]; 4,28 dd (J_{ax} 8Hz, J_{eq} 4,5Hz)(1H), (H-4)]; [2,68 m (2H)(H-2)]; [2,5 m(1H)(H-3); 2,3 m (1H)(H-3)]; 23 25

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ ppm : (197,2 C-1); (144,9 C-4_a); (144,1 C-8_a); (133,8 C-6); (132,8 C-3'); (132,7-4'); (130,99 C-1'); (130,57 C-2'); (130,49 C-5'); (129,2 C-6'); (127,9 C-5); (127,5 C-7); (127,36 C-8); (44,47 C-4); (36,4 C-2); (31,6 C-3); 27

SM AP⁺ Cl 291. 29

Caracteristici fizice ale 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onei de contaminare cu formula II: 31

Punct topire: 66...70°C; 33

Analiză elementară: $C_{16}H_{12}Cl_2O$ 35

Calculat % :	C, 66,00	H, 4,15	Cl, 24,35	37
Găsit%:	C, 65,67	H, 4,01	Cl, 24,10	

IR(KBr) ν cm^{-1} : 2951, 1680, 1598, 1450, 1419, 1330, 1287, 1232, 1172, 1116, 1043, 922, 839, 772, 739, 711, 558; 39

1H RMN ($CDCl_3$): δ ppm : [8,13 dd (8Hz, 2Hz) (1H), (H-8)]; [7,37-7,48 m (3H)(H-5, H-6, H-7)]; [7,09 t (8Hz)(1H)(H-5')]; [6,95 dd(8Hz, 2Hz), (1H)(H-6')]; [6,70 dd(8Hz, 2Hz), (1H)(H-4')]; 4,90 dd (J_{ax} 6,7Hz, J_{eq} 4,7Hz)(1H), (H-4)]; [2,66 m (2H)(H-2)]; [2,39 m(1H)(H-3)]; 41

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ ppm : (197,7 C-1); (144,8 C-4_a); (143,3 C-8_a); (133,98 C-2'); (133,77 C-3'); (133,15 C-1'); (132,49 C-6); (129,38 C-6'); (129,04 C-4'); (128,33 C-5'); (127,53 C-7); (127,34 C-8); (127,27 C-5); (42,46 C-4); (36,12 C-2); (29,01 C-3); 43 45

SM AP⁺ Cl 291.

RO 120194 B1

Pentru separarea celor doi izomeri, se utilizează următoarele condiții de GC și HPLC:

GC:

Coloană de GC Shimadzu GC9A: SUPELCO SPB5 (15 m x 0,2 mm ID-FD : 0,2 μ m)
temperatură: 50...250°C, grad: 10°/min;
gaz de suport: N₂ (19,8 cm/s);
inj: la 250°C 0,25 μ l de soluție (MeOH);
detector: FID temperatură 270°C
timp de retenție pentru izomerul 2,3: 11,08 min;
timp de retenție pentru izomerul 3,4: 11,83 min.

HPLC:

S-a utilizat o metodă HPLC pentru controlul etaloanelor.
Coloană: Cyclobond I (b-ciclodextrină) 5 mm, 25 cm x 4,6 mm (ASTEC);
Eluent: acetonitril-tampon TEAA 1% (25:75);
Tampon TEAA: 10 ml de trietilamină, 10 ml de acid acetic glacial, 1000 ml de apă;
Debit: 1,0 ml/minut;
Deteție: UV 254 nm;
Volum injectat: 20 ml (aproximativ 4...5 mg/dizolvat în 10 ml de acetonitril, diluat cu eluant);

Calibrare: 1,716 mg/ml;
Timp de retenție pentru izomerul 2,3: 5,57 min;
Timp de retenție pentru izomerul 3,4: 6,88 min.

Exemplul 1. 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă.

Într-un amestec de 5,19 g (36 mmoli) de α -naftol și 30 g de 1,2-diclorbenzen, se adaugă 15 g (112 mmoli) de tricolorură de aluminiu anhidră. Se încălzește amestecul la o temperatură internă de 90°C, agitându-se lent. Amestecul de reacție se menține la această temperatură timp de 3 h, se toarnă peste 170 g de gheață pisată și se extrage de 4 ori cu câte 45 ml de acetat de etil. Faza organică se usucă, se filtrează pe cărbune și se evaporă la 40...60°C, la o presiune de 53 Pa.

Substanța astfel obținută se dizolvă în 84 ml de metanol, sub agitare și încălzindu-se la reflux. Soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, sub agitare. Prin răcire, precipită lent cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, amestecul se răcește la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de metanol.

Cristalele astfel obținute se usucă la o lampă în infraroșu, timp de 24 h. Cristalele uscate se încălzesc la reflux, în 188 ml de *n*-hexan, până la solubilizarea produsului. Se filtrează apoi soluția obținută, iar soluția mamă se răcește lent, sub agitare. Prin răcire, precipită lent cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de *n*-hexan.

Se obțin astfel 8,2 g din compusul din titlu, cu randament de 60%. Puritya produsului este de 99,5%, iar cantitatea de 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, formată ca produs secundar de reacție, se găsește în proporție mai mică de 0,5%.

Exemplul 2. 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă.

Într-un amestec de 5,19 g (36 mmoli) de α -naftol și 30 g de 1,2-diclorbenzen, se adaugă 15 g (112 mmoli) de tricolorură de aluminiu anhidră. Se încălzește amestecul de reacție la o temperatură internă de 90°C, sub agitare lentă. Se menține amestecul de reacție la această temperatură, timp de 3 h, se toarnă peste 170 g de gheață pisată și se extrage de 4 ori cu câte 45 ml de acetat de etil. Se usucă faza organică, se filtrează pe cărbune și se evaporă la 40...60°C, la o presiune de 53 Pa.

RO 120194 B1

Substanța astfel obținută se dizolvă în 84 ml de metanol, agitându-se și încălzindu-se la reflux. Soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, sub agitare. Prin răcire, precipită lent cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, amestecul se răcește la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de metanol.

Cristalele astfel obținute se usucă la o lampă în infraroșu, timp de 24 h. Cristalele uscate se agită în 55 ml de amestec de *n*-hexan și acetat de etil 9:1, încălzindu-se amestecul la reflux până la solubilizarea acestora. Se filtrează apoi soluția obținută, iar soluția mamă se răcește lent, agitându-se. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de *n*-hexan rece de la gheață.

Se obțin astfel 7,0 g din compusul din titlu, cu randament de 68%. Puritya produsului este de 99,5%, iar cantitatea de 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, formată ca produs secundar de reacție, se găsește în proporție mai mică de 0,5%.

Exemplul 3. 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă.

Într-un amestec de 5,19 g (36 mmoli) de α -naftol și 30 g de 1,2-diclorbenzen, se adaugă 15 g (112 mmoli) de triclorură de aluminiu anhidră. Se încălzește amestecul la o temperatură internă de 90°C, cu agitare lentă. Amestecul de reacție se menține la această temperatură, timp de 3 h, se toarnă peste 170 g de gheață pisată și se extrage de 4 ori cu câte 45 ml de acetat de etil. Faza organică se usucă, se filtrează pe cărbune și se evaporă la 40...60°C, la o presiune de 53 Pa.

În reziduu (9,8 g), la 0°C, se adaugă 30 ml de metanol. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 5 ml de metanol rece de la gheață.

Produsul astfel obținut se agită în 210 ml de *n*-hexan, încălzindu-se la reflux până la solubilizarea acestuia. După aceea, soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, cu agitare. Prin răcire, se formează lent, cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de metanol rece de la gheață.

Cristalele astfel obținute se usucă la o lampă în infraroșu, timp de 24 h. Cristalele uscate se încălzesc în 50 ml de amestec de *n*-hexan și izopropanol 3:4, la reflux, până la dizolvarea acestora. Soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, cu agitare. Prin răcire, se formează lent, cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de *n*-hexan rece de la gheață.

Se obțin astfel 7,0 g din compusul din titlu, cu randament de 67%. Puritya produsului este de 99,5%, iar cantitatea de 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, formată ca produs secundar de reacție, se găsește în proporție mai mică de 0,5%.

Exemplul 4. 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă.

Într-un amestec de 5,19 g (36 mmoli) de α -naftol și 30 g de 1,2-diclorbenzen, se adaugă 15 g (112 mmoli) de triclorură de aluminiu anhidră. Se încălzește amestecul la o temperatură internă de 90°C, agitându-se lent. Amestecul de reacție se menține la această temperatură, timp de 3 h, se toarnă peste 170 g de gheață pisată și se extrage de 4 ori cu câte 45 ml de acetat de etil. Faza organică se usucă, se filtrează pe cărbune și se evaporă la 40...60°C, la o presiune de 53 Pa.

Substanța astfel obținută se dizolvă în 84 ml de metanol, agitându-se și încălzindu-se la reflux. Soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, cu agitare. Prin răcire, precipită lent, cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de metanol.

RO 120194 B1

Cristalele astfel obținute se usucă la o lampă în infraroșu, timp de 24 h. Cristalele uscate se agită în 40 ml de eter metil-terț-butilic, încălzindu-se la reflux până la solubilizarea acestora. După aceea, soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, cu agitare. Prin răcire, se formează lent, cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de *n*-hexan rece de la gheață.

Se obțin astfel 6,1 g din compusul din titlu, cu randament de 58%. Puritya produsului este de 99,5%, iar cantitatea de 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, formată ca produs secundar de reacție, se găsește în proporție mai mică de 0,5%.

Exemplul 5. 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă.

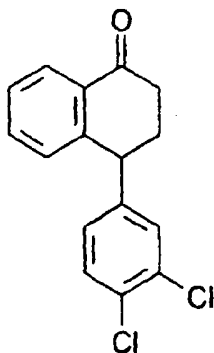
Într-un amestec de 5,19 g (36 mmoli) de α -naftol și 30 g de 1,2-diclorbenzen, se adaugă 15 g (112 mmoli) de clorură de aluminiu anhidră. Se încălzește amestecul la o temperatură internă de 90°C, agitându-se lent. Amestecul de reacție se menține la această temperatură, timp de 3 h, se toarnă peste 170 g de gheață pisată și se extrage de 4 ori cu câte 45 ml de acetat de etil. Faza organică se usucă, se filtrează pe cărbune și se evaporă la 40...60°C, la o presiune de 53 Pa.

Se adaugă, la reziduul de evaporare, 125 ml de *n*-hexan, la temperatura camerei. Se formează o soluție: precipitarea cristalelor începe după aproximativ o oră. Se agită amestecul la temperatura camerei, timp de încă 12 h și se răcește la o temperatură cuprinsă între -5 și -10°C. Cristalele se filtrează, se spală cu 10 ml metanol rece de la gheață și se usucă la o lampă în infraroșu, timp de 24 h.

Se dizolvă substanța astfel obținută în 84 ml de metanol, cu agitare și încălzire la reflux. Soluția obținută se filtrează, iar soluția mamă se răcește lent, cu agitare. Prin răcire, precipită lent, cristale. Pentru finalizarea procesului de cristalizare, se răcește amestecul la 0°C. Cristalele precipitate se filtrează și se spală de două ori cu câte 8 ml de metanol. Se obțin astfel 6,6 g din compusul din titlu, cu randament de 63%. Puritya produsului este de 99,5%, iar cantitatea de 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă, formată ca produs secundar de reacție, se găsește în proporție mai mică de 0,5%.

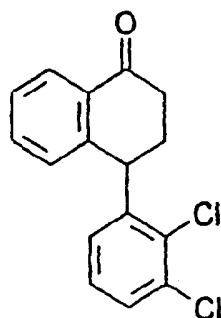
Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea 4-(3,4-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onei cu formula I:



RO 120194 B1

de puritate înaltă, prin reacția dintre o-diclorbenzen și α -naftol, într-un solvent ca mediu de reacție, în prezența unui catalizator Friedel-Crafts, **caracterizat prin aceea că**, pentru reducerea cantității de produs secundar 4-(2,3-diclorfenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalen-1-onă cu formula II:



la o proporție mai mică de 1%, produsul brut de reacție cu formula I se cristalizează cel puțin o dată, dintr-un solvent polar, și cel puțin o dată, dintr-un solvent nepolar, într-o succesiune opțională, cu agitare și eventual, încălzire la reflux, urmată de răcire lentă, pentru finalizarea cristalizării.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se utilizează ca solvent polar, un alcanol C_{1-3} .

3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** se utilizează ca solvent polar, metanol.

4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se utilizează ca solvent nepolar, un alcan C_{5-10} sau un eter sau un amestec de solvenți care conține un asemenea solvent.

5. Procedeu conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** se utilizează ca solvent nepolar, *n*-hexan sau eter metil-*terț*-butilic.

6. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, **caracterizat prin aceea că** produsul brut de reacție cu formula I se cristalizează într-o primă etapă, dintr-un solvent polar, și ulterior, dintr-un solvent nepolar sau dintr-un amestec de solvenți care conține un solvent nepolar.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci