

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 61054 B2

6(51) C 07 C 49/84

C 07 C 45/00

C 07 C 45/41

C 07 C 69/95

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98344
(22) Заявено на 29.12.93
(24) Начало на действие
на патента от: 29.12.93

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на
(45) Отпечатано на 30.12.96
(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 30.09.96
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
Beecham Group Ltd.
Brentford, Middlesex (GB)

(72) Изобретател(и):
David Miller, Bishops Stortford Herts
Carl John Rose, London (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова
1000 София, ул. "Кърниградска" 17

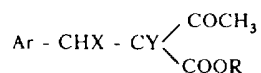
(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно §4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание издаден патент на: EP № 0003074 от 15.04.81

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 4-(6-МЕТОКСИ)БУТАН-2-ОН И ЕСТЕРИ НА 2-АЦЕТИЛ-3-(6-МЕТОКСИ-2-НАФТИЛ)АКРИЛОВА КИСЕЛИНА

(57) Методът се състои в хидрогениране на съединение с формула



в която Ar е 6-метокси-2-нафтилна група, X и Y поотделно означават водород или заедно образуват втора връзка между въглеродните атоми, към които са свързани, R е група, избрана така, че -COOR да означава естерна група, която може да се превърне в COOH чрез хидрогениране.

10 претенции

BG 61054 B2

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 4-(6-МЕТОКСИ)БУТАН-2-ОН И ЕСТЕРИ НА 2-АЦЕТИЛ-3-(6-МЕТОКСИ-2-НАФТИЛ)АКРИЛОВА КИСЕЛИНА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКА

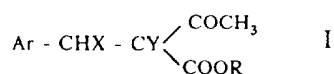
Изобретението се отнася до метод за получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он и до някои съединения за използване в този метод.

Предшествашо състояние на техниката

В GB 1 474 377 е описано, че 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он има полезна противовъзпалителна активност. Намерен е особено полезен метод за получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он с особено добър добив.

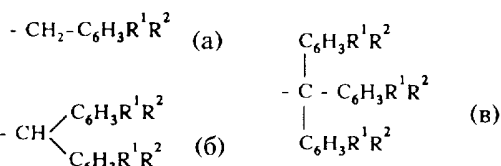
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до метод за получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, който се състои в хидрогениране на съединение с формула I



в която Ar е 6-метокси-2-нафтилна група, X и Y са всеки водороден атом или заедно образуват втора връзка между въглеродните атоми, с които са свързани и R е такава група, че -COOR означава естерна група, която се превръща в COOH група чрез хидрогениране.

Подходящи групи R са бензилна група и субституирани бензилни групи като тези от формула (а), бензхидрални групи (б) и три-тилни групи (в).



в който R¹ и R² независимо един от друг са водород или халогенни атоми или C₁₋₃алкилни, C₁₋₃алкоксилни или нитрогрупи.

Субституентът R или R² във фенилния пръстен е най-подходящо на пара- или метамясто. Халогенните атоми са най-подходящо бромни или хлорни атоми. Най-общо не повече от един субституент R¹ или R² присъства във

фенилна група.

Особено подходящи групи R са бензил, р-метоксибензил, р-бромбензил, р-метилбензил, р-хлорбензил и подобни.

Предпочитана група R е бензилната група.

Хидрогенирането на съединение с формула I може да се извърши, като се използва ниско, средно или високо налягане на водород, например от около 0,5.10⁵ до 4.10⁵ N/m²/Pa/водород, но за да се предотврати редукция над необходимото, за предпочитане е да се използва налягане от около 0,9.10⁵ N/m²(Pa) до 1,5.10⁵ N/m²(Pa) водород, например 1.10⁵ N/m²(Pa) налягане.

Хидрогенирането се провежда в присъствие на катализатор благороден метал като паладий, който се предпочита. Подходящи форми на паладиев катализатор са паладий върху въглен, паладий върху бариев сулфат, паладий върху калциев карбонат или подобни. Други катализатори благороден метал, които могат да се използват, са родий, например родий върху двуалуминиев триоксид.

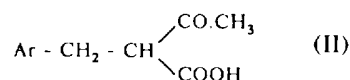
Подходящи разтворители за взаимодействието са нисши алкохоли, естери и подобни и кетонни разтворители като метилизобутилкетон или ацетон. Особено подходящи разтворители са естери като метилацетат и етил-ацетат, като етилацетат се предпочита.

Взаимодействието може да се осъществи при понижена, околна или повишена температура, например 0°C до 35°C и най-често при околна температура.

След като взаимодействието завърши (например като се преценява с помощта на ТСХ или спиране поемането на водород) желаното взаимодействие може да се получи чрез филтриране на катализатора и отстраняване на разтворителя например чрез изпаряване под намалено налягане.

Ако се желае, така полученото съединение може след това да се пречисти чрез прекристализация, например из воден етанол.

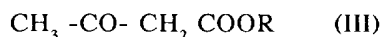
За специалиста е ясно, че горното взаимодействие може да продължи през съответното съединение с формула II



в която Ar е определен във връзка с формула I.

Съединението с формула II се декарбоксилира спонтанно при описание по-горе условия.

Хидрогенирането на съединение с формула I за предпочитане се провежда върху съединение, в което X и Y означават втора връзка, свързваща въглеродните атоми, към които са свързани по общоприет начин за получаване на такива съединения, чрез взаимодействие на 6-метокси-2-нафталдехид със съединение с формула III



в която R има значенията, дадени под формула I.

Съгласно друг аспект изобретението осигурява метод за получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, който се състои (а) взаимодействие на 6-метокси-2-нафталдехид със съединение с формула III, както е посочено по-горе, до получаване на съединение с формула I, както е посочено по-горе, където X и Y означават втора връзка, свързваща въглеродните атоми, към които те са свързани, и след това хидрогениране на така полученото съединение с формула I.

Взаимодействието на алдехида и естера се провежда в инертна среда като халовъглеродород, въглеродороден или етерен разтворител или подобни. Подходящи разтворители за тази кондензация са бензен и циклохексан, като особено предпочитан разтворител е циклохексан.

Взаимодействието може да се проведе при всяка общоприета неекстремна понижена, околна или повишена температура, например 0 до 100°C, но се предпочитат леко повишени температури като 35-80°C.

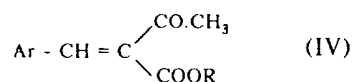
Обичайно е също така да се отстрани образуваната през време на взаимодействието вода, например чрез включване на дехидратиращ агент или използване на апарат на Dean-Stark или подобни.

Може да се използва малко количество катализатор аминосол например пиперидин-ацетат или подобни.

Желаното междинно съединение може да се получи чрез изпаряване на разтворителя. Алтернативно, може да се използва прибавяне на диетилов етер за утаяване на междинното съединение.

Така полученият енонов естер може да се използва по-нататък след или без пречистване.

Друг аспект изобретението са съединения с формула IV



в която Ar и R имат значенията, определени при формула I.

Особено полезно съединение с формула IV е 3-бензоилоксихидрокси-4-(6'-метокси-2'-нафтил)бут-ен-2-он.

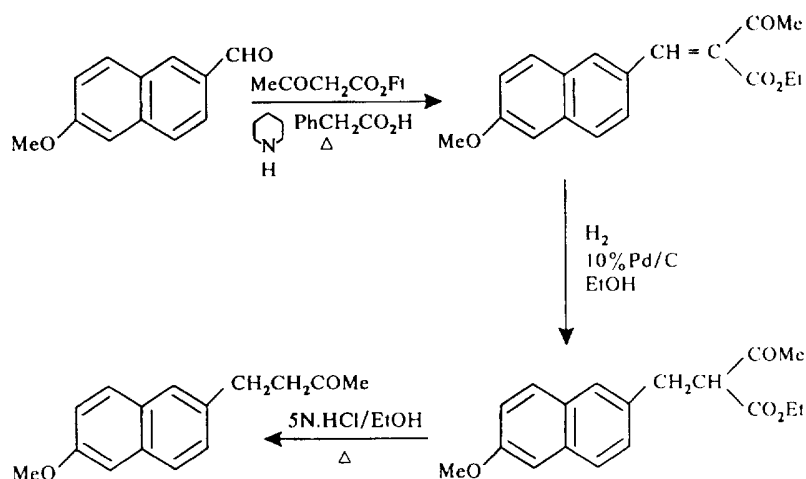
Предимството на синтезата съгласно изобретението в сравнение с методите, които използват нехидрогенолизиращи се естери, се състои в (а) по-високи общи добиви, (б) един реакционен етап по-малко, което води до по-малка обработка на съединенията и апарати и по-малка възможност за образуване на онечиствания, (в) повишена ефективност и (г) получаване на твърд междинен продукт от типа (IV), който може да се пречисти и/или по-удобно да се съхранява, ако се желае.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите примери илюстрират изобретението. Описанието е включено за сравнение.

Описание I

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, като се използва етилов естер на ацетоцетната киселина



6-метокси-2-нафталалдехид (93,0 g, 0,5 mol), етилов естер на ацетоцетната киселина (71,5 g, 0,55 mol), циклохексан (1,0 l), пиперидин (5,0 ml) и фенилоцетна киселина (1,5 g) се нагриват под обратен хладник в продължение на 22 h, водата се отстранява, като се използва Dean-Stark апарат. Разтворителят се отстранява при намалено налягане, като се получава суров 3-етоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)бут-3-ен-2-он (164,8 g) като вискозно масло, което се използва директно за втория етап.

Вискозното масло (162,9 g) в етанол (1 050 ml) се хидрогенира при стайна температура и атмосферно налягане в присъствие на 10% паладий върху въглен (15,0 g). След 5 1/2 h завършва поемането на водород и катализаторът се филтрира, промива се с етанол (100 ml) и етанолният филтрат, съдържащ 3-етоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, се използва в следващия етап.

90% от горния филтрат (сдържащ 0,45 mol от продукта, предполагащи 100% взаимодействие) (1 200 ml) и 5N HCL (470 ml) се нагриват

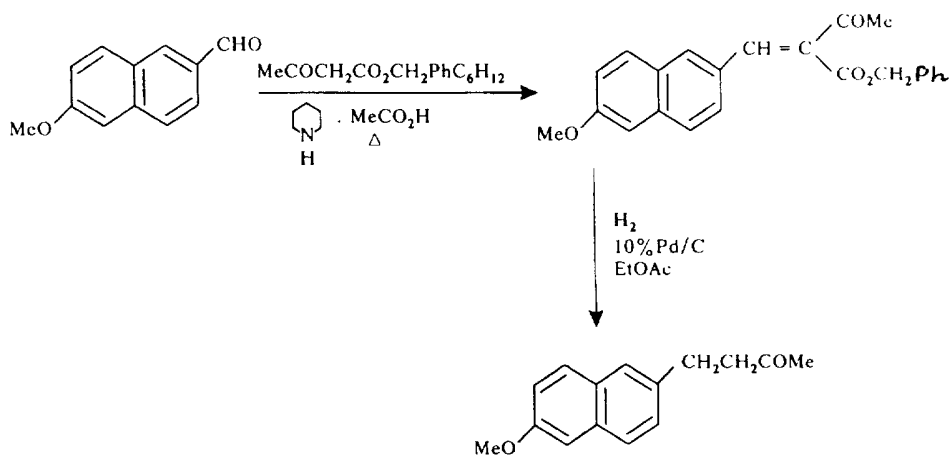
под обратен хладник в продължение на 7 h. Отстраняването на етанола под намалено налягане дава бежово оцветено твърдо вещество, което се разтваря в етилацетат (1,0 l) и водният слой се отделя и се промива с повече етилацетат (100 ml). Обединените органични разтвори се промиват с разтвор на натриев бикарбонат до pH 8 (800 ml), вода и се сушат (Na_2SO_4).

Отстраняването на разтворителя под намалено налягане дава бежово оцветено мазно твърдо вещество (103,6 g), което кристализира из 80% етанол/вода (588 ml) и след това етанол (275 ml), като се получава 4-(6'-метокси-2'-нафтил) бутан-2-он (55,9 g, 54,5%), т.на топене 80,5-81°.

Взаимодействие в по-големи мащаби (27 mol 6-метокси-2-нафталалдехид) дава много по-намалени общи добиви (37-41%) на крайния продукт.

Пример 1.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил) бутан-2-он, като се използва бензилов естер на ацетоцетната киселина



6-метокси-2-нафталдеhid (37,2 g, 0,2 mol), бензилов естер на ацетоцетната киселина (40,0 g, 0,21 mol), циклохексан (500 ml) и пиперидинацетат (2,0 g) се нагриват под обратен хладник в продължение на 4 h, водата се отстранява, като се използва Dean-Stark апарат. Прибавя се етер (250 ml) и сместа се охлажда до 5° в продължение на 16 h, като се получава 3-бензилоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)-бут-3-ен-2-он (58,0 g, 80,6%) р.т. на топене 88-90° като жълто твърдо вещество. То не се пречиства по-нататък, а се използва директно в следващия етап.

Твърдото вещество (58,0 g) се разклаща с 10% паладий върху въглен (4,0 g) в етилацетат (500 ml) под водород, докато взаимодействието завърши. Отстраняването на катализатора чрез филтриране, последвано от

изпаряване на филтратата, дава бяло твърдо вещество (36,0 g), което се прекристализира из 80% етанол/вода (200 ml), като се получава 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он [30,6 g, 83,3% (общ добив от алдехид 67,1)], т. на топене 81°.

Взаимодействие в по-големи мащаби (20 mol 6-метокси-2-нафталдеhid) поддържа общия добив на 67% краен продукт.

Пример 2.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он

Хидрогенирането, описано в пример 1, се повтаря, като се използват алтернативни разтворители метилацетат, ацетон и метилизобутилкетон. Хидрогенирането се провежда, докато престане поглъщането на водород. Получените резултати са, както следва.

Разтворител	Метилацетат	Ацетон	Метилизобутилкетон
Реакционно време	2 h	3 h	4,5 h
Добив	79%	68,5%	63%

Пример 3.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он

Хидрогенирането, описано в пример 1, се повтаря, като се използва алтернативен катализатор 5% родий върху алуминиев триоксид. Установено е, че теоретичното приемане на водород изисква 28 h и полученият добив е 75%.

Пример 4.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он

р-Метилбензилов естер на ацетоцетната киселина (18,0 g, 0,0874 mol), 6-метокси-2-нафталдеhid (14,8 g, 0,0796 mol), циклохексан (200 ml) и каталитично количество пиперидинацетат (0,8 g) се нагриват под обратен хладник заедно в продължение на 2,5 h и водата се събира в Dean-Stark резервоар. Прибавя се етер (170 ml), сместа се охлажда до -5°, като се получава съединението от заглавието на примера (10,7 g) с 36% добив. Допълнително количество се изолира чрез охлаждане и чрез

концентриране и кристализиране из етер, като накрая се получават общо 22,6 g от съединението от заглавието на примера със 75,9% добив като жълто твърдо вещество, т. на топене 78-80°.

3-р-Метилбензилоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)-бут-3-ен-2-он (5 g, 0,013 mol), 10% паладий върху въглен (0,25 g) и етилацетат (30 ml) се разклащат заедно под атмосферата от азот, докато престане поглъщането на водород. Отстраняването на катализатора чрез филтриране и на разтворителя чрез изпаряване дава бяло твърдо вещество, което се прекристализира из етанол (15 ml), като дава от две събирания общо 2,6 g 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он (85,3%) като бяло твърдо вещество, т.на топене 78,5-80°. Общият добив от 6-метокси-2-нафталдеhid до 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, като се използва р-метилбензилов естер на ацетоцетната киселина е 64,7%.

р-Метилбензиловият естер на ацетоцетната киселина се получава, както следва.

Етилов естер на ацетоцетната киселина (22,5 g, 0,173 mol) и р-метилбензилов алкохол

(18,3 g, 0,15 mol) се нагряват заедно при около 200° и отделеният алкохол се събира чрез дестилация. Реакционната смес след това се подлага на фракционна дестилация, крайната фракция, кипяща при температурна разлика 118-122° при 1,0 mm Hg, е р-метилбензилов естер на ацетоцетната киселина. Добив 26 g (84,1%).

Пример 5.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он

р-Метоксибензилов естер на ацетоцетната киселина (25 g, 0,1126 mol), 6-метокси-2-нафталдехид (18,6 g, 0,1 mol), 6-метокси-2-нафталдехид (18,6 g, 0,1 mol), циклохексан (200 ml) пиперидинацетат (1g) се нагряват заедно под обратен хладник в продължение на 1,5 h и водата се събира в Dean-Stark резервоар. Прибавя се етер (200 ml) и утаеното масло се оставя да кристализира през нощта, като се получават 31 g (79,5%) от съединението от заглавието на този пример като жълто твърдо вещество, т. на топене 93,5-95,5°.

5 g 3-р-метоксибензилоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)бут-3-ен-2-он се хидрогенират както в примера 4, като се получават 2,3 g (78,7%) 4-(6'-метокси-2'-нафтил)-бутан-2-он като бяло твърдо вещество, т.на топене 78,5-80°. Общият добив от 6-метокси-2-нафталдехид до 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, като се използва р-метоксибензилов естер на ацетоцетната киселина, е 62,6%.

р-Метоксибензиловият естер на ацетоцетната киселина се получава, както следва.

р-Метоксибензилов алкохол (27,6 g, 0,2 mol) и етилов естер на ацетоцетната киселина (32 g, 0,246 mol) се нагряват заедно при около 190° и образуваният алкохол се събира чрез дестилация. Реакционната смес се подлага на фракционна дестилация и р-метоксибензиловият естер на ацетоцетната киселина се събира при температурна граница 126-132° и вакуум от 0,3 mm Hg. Добив 39 g (87,7%).

Пример 6.

Получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он

Бензилов естер на ацетоцетната киселина (9 g, 0,0336 mol), 6-метокси-2-нафталдехид (5 g, 0,0269 mol), циклохексан (80 ml) и пиперидинацетат (0,26 g) се нагряват заедно под обратен хладник в продължение на 1,5 h и водата се събира в Dean-Stark резервоар. Прибавя се етер (60 ml) и сместа се охлажда до 0°, като се

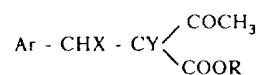
получава 9,4 g (80%) от съединението съгласно заглавието на този пример от две събирания, т. на топене 124-126°. 5 g, 0,0115 mol бензхидрилоксикарбонил-4-(6'-метокси-2-нафтил)бут-3-ен-2-он е хидрогенира както в пример 4, като се получава 2,1 g (80,3%) 4-(6'-метокси-2-нафтил)-бутан-2-он като бяло твърдо вещество, т. на топене 79-80,5°. Общ добив от 6-метокси-2-нафталдехид до 4-(6'-метокси-2-нафтил)бутан-2-он, като се използва бензхидрилов естер на ацетоцетната киселина, е 64,2%.

Бензхидриловият естер на ацетоцетната киселина се получава, както следва.

Бензхидрол (20 g, 0,1087 mol) и етилов естер на ацетоцетната киселина (13 g, 0,1 mol) се нагряват заедно до 170° и така образуваният етанол се отделя чрез дестилация. Фракционна дестилация при 1,0 mm Hg дава 10,5 g, 39% бензхидролов етер на ацетоцетната киселина като безцветна течност, която по-късно се втвърдяват, т. на топене 44-45°.

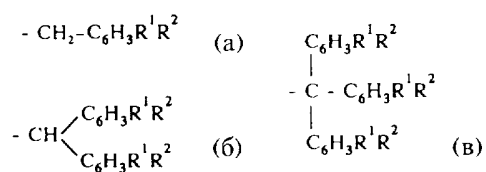
Патентни претенции

1. Метод за получаване на 4-(6'-метокси-2'-нафтил)бутан-2-он, характеризиращ се с това, че се хидрогенира съединение с формула I



в която Ag е 6-метокси-2-нафтилна група, X и Y са всеки водородни атоми или заедно образуват втора връзка между въглеродни атоми, към които са свързани, и R е такава група, че -COOR означава естерна група, която може да се превърне в група COOH чрез хидрогениране.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че R е бензилна или субституирана бензилна група с формула (а), (б) или (в):



в които R₁ и R₂ независимо са водород или халогенни атоми, или нисша алкилна, нисша алкоксилна или нитрогрупа.

3. Метод съгласно претенция 1, характер-

ризиращ се с това, че R е бензилна група.

4. Метод съгласно някоя от претенции 1-3, характеризиращ се с това, че X и Y заедно означават втора връзка, свързваща въглеродните атоми, към които са свързани.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че съединението с формула I, в която X и Y заедно означават втора връзка, свързваща въглеродните атоми, към които са свързани, се получава чрез взаимодействие на 6-метокси-2-нафталдеhid със съединение с формула III



в която R има значенията, дадени при формула I.

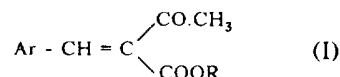
6. Метод съгласно някоя от претенции

1-5, характеризиращ се с това, че хидрогенирането се извършва, като се използва налягане на водород 0,9 до 1,5 атмосфери в присъствие на катализатор благороден метал.

5 7. Метод съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че металът е паладий.

8. Метод съгласно някоя от претенции 1-7, характеризиращ се с това, че хидрогенирането се извършва в разтвор в етилацетат.

10 9. Съединение с формула



в която Ar и R имат значенията, дадени в претенции 1 или 2.

10. 3-бензилоксикарбонил-4-(6'-метокси-2'-нафтил)бут-3-ен-2-он.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Косева

Редактор: Е.Синкова

Пор. 38155

Тираж: 40 ЗС