



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 670 631 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 45/54
C 07 C 49/255

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 541/87

⑦③ Inhaber:
Beecham Group PLC, Brentford/Middx (GB)

㉒ Anmeldungsdatum: 13.02.1987

③⑩ Priorität(en): 15.02.1986 GB 8603766

⑦② Erfinder:
Faruk, Erol Ali, Harlow/Essex (GB)

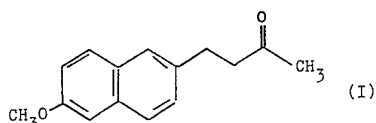
㉔ Patent erteilt: 30.06.1989

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.06.1989

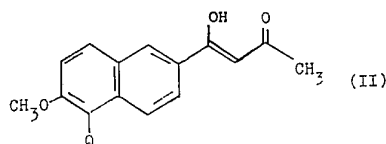
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on.

⑤⑦ Hergestellt wird die Verbindung der Formel:



durch katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel (II) oder eines Salzes davon:

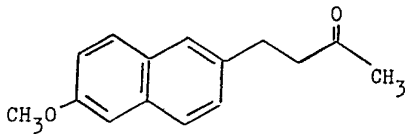


worin Q eine Schutzgruppe darstellt.

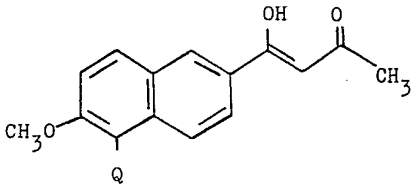
Der Verfahrens-Endstoff kann als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):



dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II) oder ein Salz davon:



worin Q eine in situ entfernbare Schutzgruppe darstellt, katalytisch hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Q in Formel (II) Halogen bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II) in Form ihres Natriumsalzes verwendet.

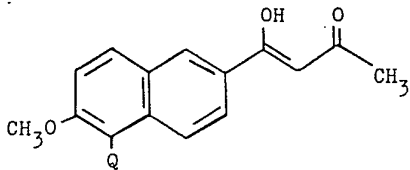
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator Palladium aufweist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in einem inerten organischen Lösungsmittel ausführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei einer Temperatur von 0 bis 70 °C ausführt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung unter Anwendung eines niedrigen oder mittleren Wasserstoffdruckes ausführt.

8. Verbindung der Formel (II):

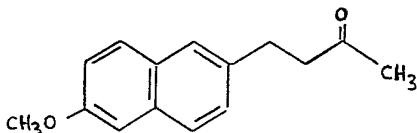


worin Q eine in situ entfernbare Schutzgruppe bedeutet, als Mittel zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 1.

BESCHREIBUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on und auf Ausgangsprodukte, die in dieser Synthese verwendbar sind.

4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on, das im folgenden als «die Verbindung» bezeichnet wird, ist ein bekanntes entzündungshemmendes Mittel, dessen Herstellung und Eigenschaften in der belgischen Patentschrift Nr. 819 794 beschrieben sind. Es hat die Struktur (I):

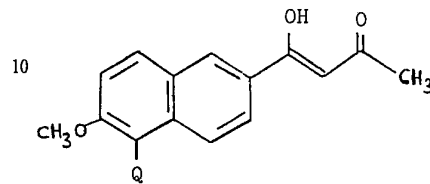


2

Ein neues Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung wurde nun erfunden.

Demgemäss bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung, das gekennzeichnet ist durch die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel (II):

(I)



(II)

(II)

oder eines Salzes davon, worin Q eine in situ entfernbare Schutzgruppe ist.

Die Verbindung der Formel (II) kann zweckmässig in Form ihres Natriumsalzes verwendet werden.

Zu den geeigneten Schutzgruppen gehören Halogenatome, wie Brom, aber jede beliebige herkömmliche Schutzgruppe, die unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung entfernbare ist, kann angewandt werden.

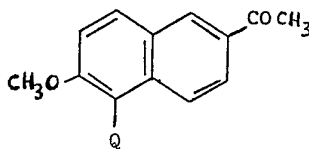
Die Hydrierung kann unter Anwendung eines niedrigen oder mittleren Wasserstoffdruckes, z.B. 0 bis 3,5 bar (0 bis 50 p.s.i.) Wasserstoff, ausgeführt werden. Es ist häufig zweckmässig, die Hydrierungsreaktion unter Anwendung eines atmosphärischen oder etwas überatmosphärischen Wasserstoffdruckes auszuführen. Hohe Wasserstoffdrücke sollten vermieden werden, da diese die Verunreinigung des Endproduktes mit dem entsprechenden substituierten Butanol und Butan verursachen können.

Der für die Reaktion gewählte Katalysator kann ein beliebiger herkömmlicher nicht extremer Übergangsmetallkatalysator sein, aber es wurde gefunden, dass Palladium besonders annehmbare Resultate ergibt. Ein geeigneter Katalysator ist 5%iges Palladium auf Kohle, aber höhere oder niedrigere Konzentrationen des Palladiums auf dem Träger können angewandt werden, und andere herkömmliche Träger können den Kohlenstoff gewünschtenfalls ersetzen.

Die Reduktionsreaktion wird normalerweise bei nicht extremer Temperatur, wie 0 bis 70 °C, üblicher 20 bis 50 °C, ausgeführt.

Die Hydrierung wird normalerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Essigsäure oder dergleichen, herbeigeführt. Wenn ein neutrales Lösungsmittel verwendet wird, kann der Zusatz eines sauren Katalysators vorteilhaft sein.

Verbindungen der Formel (II) können ihrerseits hergestellt werden durch basenkatalysierte Reaktion einer Verbindung der Formel (III):



(III)

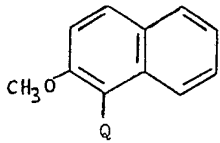
mit einer Verbindung der Formel CH_3COX , worin X eine Abgangsgruppe ist (und gewünschtenfalls anschliessende Ansäuerung des Produktes).

Essigsäureester sind besonders geeignete Beispiele von Verbindungen der Formel CH_3COX . Besonders für die Verwendung geeignete Essigsäureester sind Kohlenwasserstoffester mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere Alkylester mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie der Methyl- oder Ethylester.

Die Kondensationsreaktion kann unter Anwendung eines Überschusses des Kohlenwasserstoffesters als Lösungsmittel oder in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Dimethoxyethan, bei einer nicht extremen Temperatur, wie 0 bis 100 °C, z.B. 25 bis 80 °C, ausgeführt werden.

Die Basen, die verwendet werden, um diese Reaktion zu katalysieren, sind vorzugsweise diejenigen mit geringer Nucleophilizität, wie Natriumhydrid.

Verbindungen der Formel (III) können selbst hergestellt werden durch Friedel-Crafts-Acylierung einer Verbindung der Formel (IV):



In diesem Stadium der Reaktionsfolge werden viele der Vorteile der Erfindung ersichtlich, da es durch Verwendung der Schutzgruppe Q möglich ist, diese Acylierung leicht, ohne Anwendung extremer Bedingungen und mit billigen Materialien auszuführen.

Die Acylierung wird unter Verwendung von Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid als Acylierungsmittel in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators, wie wasserfreies Aluminiumchlorid, ausgeführt. Das Vorhandensein der Schutzgruppe Q bedeutet, dass die Substitution mit der Acylgruppe in der gewünschten Stellung bei niedrigen Temperaturen, im typischen Falle zwischen -15 °C und 0 °C, in einem inerten chlorierten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, leicht eintritt. Das Reaktionsgemisch ist viel reiner und das Produkt durch Kristallisation leichter isolierbar als aus verwandten Reaktionen, z. B. der Acylierung von 2-Methoxynaphthalin, das keine Schutzgruppe Q hat.

Verbindungen der Formel (IV) können selbst durch Schützen von 2-Methoxynaphthalin in der 1-Stellung hergestellt werden. Diese Reaktion kann in jeder beliebigen herkömmlichen Weise ausgeführt werden, deren genaue Einzelheiten deutlich durch die verwendete Schutzgruppe beeinflusst werden. Wenn die Schutzgruppe beispielsweise ein Bromatom ist, wird 2-Methoxynaphthalin zweckmässig mit Brom in Essigsäure umgesetzt.

Aus dem Obigen ist ersichtlich, dass in einer bevorzugten Reaktionsfolge 1-Brom-2-methoxynaphthalin unter milden Bedingungen zu 2-Acetyl-5-brom-6-methoxynaphthalin acetyliert wird; diese Verbindung wird mit einem Essigsäureester in Gegenwart einer Base zu dem Natriumsalz von 4-(5'-Brom-6'-methoxy-2'-naphthyl)-butan-2,4-dion umgesetzt; und diese Verbindung wird durch katalytische Hydrierung zu dem gewünschten Endprodukt 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on reduziert.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

Beispiel
1-Brom-2-methoxynaphthalin

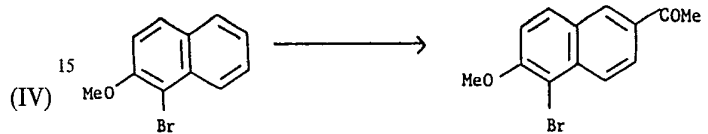


2-Methoxynaphthalin (138 g) wurde in Eisessig (1,0 Liter) gelöst. Eine Lösung von Brom (154 g) in Essigsäure (0,5 Liter) wurde dann im Verlauf von 3 Stunden unter Rüh-

ren zu der Lösung zugegeben. Das Produkt begann auszukristallisieren, als etwa die Hälfte des Broms zugegeben worden war. Als die Zugabe beendet war, wurde Wasser (670 ml) im Verlauf von 2 Stunden allmählich unter Rühren zu dem Gemisch zugeetzt, um die Kristallisation zu Ende zu führen.

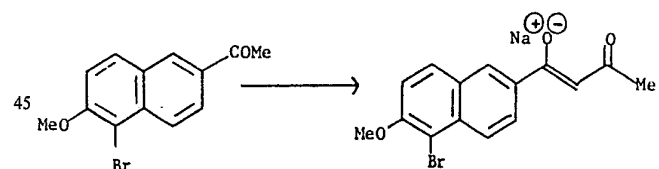
Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser (2,5 Liter) gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 1-Brom-2-methoxynaphthalin (194 g, 94%).

2-Acetyl-5-brom-6-methoxynaphthalin



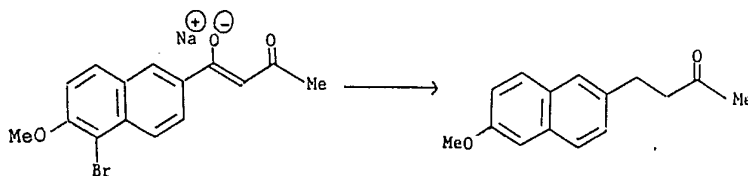
Gepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid (37 g) wurde in Dichlormethan (0,5 Liter) suspendiert und gerührt und auf -10 °C abgekühlt. 1-Brom-2-methoxynaphthalin (50 g) wurde im Verlauf von 10 Minuten unter Rühren zu der Suspension zugeetzt, und das dunkle Gemisch wurde weitere 10 Minuten lang bei -10 °C gerührt. Acetylchlorid (23 g) wurde im Verlauf von 10 Minuten zugeetzt, während die Temperatur auf -10 °C bis -5 °C gehalten wurde, und das Gemisch wurde dann bei dieser Temperatur 6 Stunden lang gerührt. Die Zersetzung des Reaktionskomplexes wurde durch Gießen auf Eis (400 g), gefolgt von Zugabe von Wasser (200 ml) und konzentrierter Salzsäure (100 ml), bewirkt. Die Dichlormethanolösung wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft, und das rohe Produkt (57,7 g) wurde aus Ethanol (250 ml) kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 2-Acetyl-5-brom-6-methoxynaphthalin (45 g, 76%).

Natriumsalz von 4-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-4-hydroxybut-3-en-2-on



Natriumhydrid (5,9 g, 80%ige Dispersion in Öl) wurde mit Petrolether (Siedebereich 60 bis 80 °C) ölfrei gewaschen und 2-Acetyl-5-brom-6-methoxynaphthalin (44 g) und Ethylacetat (420 ml) wurden unter Stickstoff zugeetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt und allmählich auf 50 °C erwärmt, worauf die Wasserstoffentwicklung feststellbar wurde, und die Temperatur stieg auf 60 °C bis 65 °C. Diese Temperatur wurde eine Stunde lang aufrechterhalten, während das Produkt ausfiel, und man liess das Gemisch dann über Nacht unter Rühren abkühlen. Petrolether (Siedebereich 60 °C bis 80 °C) (440 ml) wurde zugeetzt, und das Produkt wurde abfiltriert, mit 50% Ethylacetat/Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 51,5 g (95%) des Natriumsalzes von 4-(5-Brom-6-methoxy-2-naphthyl)-4-hydroxybut-3-en-2-on.

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on



Das Natriumsalz von 4-(5-Brom-methoxy-2-naphthyl)-4-hydroxybut-3-en-2-on (50 g) wurde in Methanol (0,5 Liter) suspendiert und gerührt und mit konzentrierter Schwefelsäure (10,5 ml) angesäuert. Die Hydrierung wurde bei 45 °C und atmosphärischem Druck 25,5 Stunden lang unter Verwendung von 10%igem Palladium/Kohle-Katalysator (4 g), der in zwei Portionen zugesetzt wurde, ausgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (0,5 Liter) verdünnt und

filtriert, und die stark saure Lösung wurde durch Zugabe von 10%iger Natriumhydroxidlösung (45 ml) vor dem Eindampfen zur Trockene neutralisiert. Das rohe Produkt wurde mit Wasser (100 ml) verrieben, abfiltriert und mit weiterem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde die Festsubstanz (35,9 g) zweimal aus heissem Ethanol kristallisiert und ergab reines 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (19,0 g, 57%).