



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793379

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 31.03.78 (21) 2599801/23-04

(23) Приоритет — (32) 01.04.77

(31) Р-197162 (33) ПНР

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 С 63/36

Опубликовано 30.12.80. Бюллетень № 48

(53) УДК 547.657.  
.07(088.8)

Дата опубликования описания 05.01.81

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы

Веслав Буховецки, Станислав Хахула, Станислав Котлицки,  
Хенрик Зайонц и Йордан Завеню  
(ПНР)

(71) Заявители

Иностранные предприятия

"Политехника Луцка" и "Пабианицке Заклады Фармацэутычне"  
"Польфа"  
(ПНР)

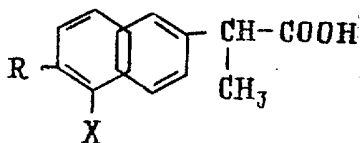
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
 $\alpha$ -НАФТИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И Т Б

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЙ

Изобретение касается нового спосо-  
ба получения производных  $\alpha$ -нафтил-  
пропионовой кислоты, которые исполь-  
зуются в качестве противоревматиче-  
ских, противовоспалительных и анти-  
невралгических лекарств.

Известен способ получения производ-  
ных  $\alpha$ -нафтилпропионовой кислоты об-  
щей формулы



где R — алкоксил  $C_1-C_4$ ;

X — водород или хлор,  
превращением по реакции Вильгердта  
соответствующего замещенного 2-аце-  
тил-6-алкокси-2-нафталина в  $\alpha$ -нафтил-  
пропионовый альдегид и окислением  
хромовой кислотой последнего в соот-  
ветствующую кислоту [1].

Однако превращение производных  
2-ацетилнафталина предусматривает  
получение в качестве промежуточного  
продукта 2-нафтилуксусной кислоты,  
которую этерифицируют диазометаном,  
обрабатывают метилгалогенидами, гид-

ролизуют эфир до кислоты и затем вос-  
станавливают литийалюминийгидридом.  
В этой связи общий выход целевого  
продукта не превышает 10%.

Целью изобретения является упро-  
щение и ускорение процесса получения  
производных  $\alpha$ -нафтилпропионовой кис-  
лоты из  $\alpha$ -ацетилнафталина.

Поставленная цель достигается тем,  
что соответствующий 2-ацетил-6-алкок-  
си-2-нафталин (АЦН) подвергают взаи-  
модействию с алкил- $(C_1-C_4)$ -хлорацета-  
том в присутствии этилата натрия и ор-  
ганического основания ди- или три-  
этиламина, или диметилформамида, в  
среде органического растворителя,  
например, бензола, при 0-10°C с по-  
следующим разбавлением водой, отде-  
лением бензольной фазы, щелочным гид-  
ролизом при температуре кипения, от-  
делением промежуточной 3-метил-3-(6-  
ацетил-2-нафтил)-глицидной кислоты,  
нагреванием ее при кипении в водно-  
бензольном растворе, обработыванием  
образовавшегося альдегида хлоритом  
щелочного металла в присутствии ами-  
досерной кислоты или аммонийамидо-  
сульфоната в водно-органической сре-  
де в присутствии ледяной уксусной

кислоты и выделением целевого продукта.

Используемый в процессе диэтиламин или другой амин берут преимущественно в количестве 0,1-0,2 моль на моль исходного АЦН.

Реакцию окисления целесообразно осуществлять при комнатной температуре в течение 5-20 мин.

Способ по данному изобретению обеспечивает высокий выход, достигающий 80-90% от теоретического выхода, а также высокую чистоту целевого продукта. Способ отличается малой продолжительностью процесса окисления и возможностью использования удобных для работы температур и реакционной среды, а также недорогого и доступного окислителя.

**Пример 1.** В 100 мл бензола растворяют 20 г этилата натрия, добавляют 7 мл диметилформамида. Раствор охлаждают до 0-5°C и потом медленно каплями в него добавляют раствор 34 г этилхлорацетата и 30 г 2-ацетил-6-метокси-2-нафталина в 100 мл бензола. Смесь размешивают в течение 4 ч при температуре около 5°C, а затем еще 6 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляют 150 мл воды, размешивают, разделяют фазы, в бензольную фазу вводят 120 мл 10%-ного раствора едкого натра в этаноле. Все вместе перемешивают 4 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывают выкристаллизованную натриевую соль 3-метил-3-(6-метокси-2-нафтил)-глицидной кислоты. Полученную соль растворяют в 200 мл воды и добавляют 70 мл бензола. Смесь выдерживают в течение 3 ч при температуре кипения, бензол отгоняют и получают 22,5 г 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида; т. пл. 64-65°C. Выход составил 71% от теоретического по отношению к использованному 2-ацетил-6-метокси-2-нафталину. Полученный альдегид растворяют в 300 мл ледяной уксусной кислоты и каплями добавляют раствор 14 г хлорита натрия в 40 мл воды. Все это размешивают в течение 5 мин при комнатной температуре и затем вливают в 1 л воды. Выпавший в осадок неочищенный продукт отфильтровывают и высушивают в эксикаторе. Получают 26,2 г 2-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-пропионовой кислоты, что составляет 94,5% выхода в пересчете на 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида. После кристаллизации из смеси лигроина с ацетоном получают 23,5 г вещества; т. пл. 151-152°C.

**Пример 2.** 20 г 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида, полученного в примере 1, растворяют в 50 мл бензола и в полученный раствор, при интенсивном размешивании,

каплями добавляют раствор 12 г хлорита натрия и 20 г амидосерной кислоты в 250 мл воды. Через 15 мин отфильтровывают осадок, тщательно промывают водой и кристаллизуют из смеси воды с этанолом. Получают 18 г 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионовой кислоты, что составляет 84% выхода; т. пл. 152-153°C.

Вычислено, %: С 73,02; Н 6,12.

Найдено, %: С 73,00; Н 6,05.

**Пример 3.** В раствор 21,4 г 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида, полученного в примере 1, в 300 мл этанола каплями добавляется раствор 11,4 г аммонийамидосульфата и 12,5 г хлорита натрия в 200 мл воды. Смесь размешивают в течение 11 мин при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и промывают водой, а потом растворяют в 400 мл 1%-ного раствора едкого натра. Далее добавляют активированный уголь и смесь размешивают в течение 15 мин. Уголь отфильтровывают, добавляют 50 мл этанола и подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают и высушивают в эксикаторе.

Получают 19 г 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионовой кислоты, что составляет 82,5% выхода; т. пл. 151-152°C. После кристаллизации из смеси воды с ацетоном получают 17 г вещества; т. пл. 152-153°C.

Вычислено, %: С 73,00; Н 6,12.

Найдено, %: С 72,93; Н 6,15.

**Пример 4.** В раствор 13,6 г этилата натрия в 100 мл бензола ввели 5 мл триэтиламина. После охлаждения до 5°C, каплями добавили раствор 25 г метилхлорацетата и 23,5 г 2-ацетил-5-хлор-6-метокси-2-нафталина в 100 мл бензола. Смесь выдержали ~4 ч примерно при 5°C, а потом еще 6 ч при комнатной температуре. В смесь ввели 150 мл воды и произвели отделение водной фазы. В органическую фазу ввели 40 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия в этаноле и размешивали 4 ч при комнатной температуре. Затем отфильтровали соль 3-метил-3-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-глицидной кислоты, ее растворили в 150 мл воды и добавили 70 мл бензола. Декарбоксилирование соли осуществили при температуре кипения в течение 3 ч времени. После отделения водного слоя бензол отогнали и получили 21,5 г 2-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида; т. пл. 80-81°C. Выход достиг 85% от теоретического, в расчете на 2-ацетил-6-метокси-2-нафталин. К полученному таким образом 2-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-пропионому альдегиду, растворенному в 225 мл ледяной уксусной кислоты, добавили каплями раствор 11 г хлорита натрия в 50 мл воды. Смесь размешивали 10 ми-

нут при комнатной температуре и затем влили в 1 л воды.

Полученную 2-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-пропионовую кислоту отфильтровывают и сушат, получают 24,2 г вещества, что составляет 91,6% выхода, в пересчете на чистый альдегид. После кристаллизации из смеси лигроина с ацетоном получают 22 г вещества; т. пл. 150-152°C.

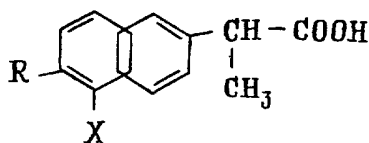
Найдено, %: С 63,68; Н 4,86; Cl 13,25.

**Пример 5.** В полученный в примере 4 раствор 15 г 2-(5-хлор-6-метокси-2-нафтил)-пропионового альдегида в 25 мл бензола каплями добавляют при интенсивном размешивании 7,5 г хлорита натрия и 12,5 г амидосерной кислоты в 120 мл воды. Состав размешивают 30 мин, отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 14 г 2-(5-хлор-6-метокси-2-метил)-пропионовой кислоты, имевшей, после перекристаллизации из смеси лигроина с ацетоном, т. пл. 151-152°C.

Найдено, %: С 63,38; Н 5,00; Cl 13,22.

Формула изобретения

Способ получения производных  $\alpha$ -нафтилпропионовой кислоты общей формулы



где X — водород, хлор;

R — алкоксил C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

из соответствующего 2-ацетил-6-алкокси-2-нафталина с применением окисления  $\alpha$ -нафтилпропионового альдегида, отличающийся тем, что, с целью ускорения и упрощения процесса, 2-ацетил-6-алкокси-2-нафталин подвергают взаимодействию с алкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-хлорацетатом в присутствии этилата натрия и органического основания ди- или триэтиламина, или диметилформамида, в среде органического растворителя, например бензола, при 0-10°C с последующим разбавлением водой, отделением бензольной фазы, щелочным гидролизом при температуре кипения, отделением промежуточной 3-метил-3-(6-ацетил-2-нафтил)-глицидной кислоты, нагреванием ее при кипении в водно-бензольном растворе, обработыванием образовавшегося альдегида хлоритом щелочного металла в присутствии амидосерной кислоты или аммонийамидосульфата в водно-органической среде в присутствии ледяной уксусной кислоты и выделением целевого продукта.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3960936, кл. 260-488, опублик. 1976 (прототип).

Редактор Л. Герасимова Составитель Г. Андрион  
Техред Н. Ковалева Корректор И. Муска

Заказ 9635/68

Тираж 495

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4