



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 61690

C(45) Patentti myönnetty 10 09 1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 147/14

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	752573
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	15.09.75
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	15.09.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	03.04.76
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.05.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	02.10.74
USA(US) 511349	

(71) Merck & Co., Inc., 126 E. Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, USA(US)

(72) Roger James Tull, Metuchen, New Jersey, David Gregory Melillo, Scotch Plains, New Jersey, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 5-fluori-2-metyyli-1-(p-metyylisulfinyylibentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahapon valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 5-fluor-2-metyl-1-(p-metylsulfinylbensyliden)-indenyl-3-ättiksyra

5-fluori-2-metyyli-1-(p-metyylisulfinyylibentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahappo on tunnettu yhdiste, jolla on tulehdusta ehkäisevä vaikutus ja joka on kuvattu US-patenttijulkaisussa 3 654 349. Aikaisemmin tätä yhdistettä on valmistettu kondensoimalla sopivasti substituoitu bentsaldehydi etikkahappoesterin kanssa Claisen-reakti-ossa tai alfa-halogenoidun propionihappoesterin kanssa Reformatsky-reaktiossa. Syntynyt tyydyttämätön esteri pelkistetään ja hydrolysoidaan beta-aryylipropionihapoksi, joka sen jälkeen suljetaan renkaaksi muodostamaan indanoni. Alifaattinen sivuketju liitetään sitten Reformatsky- tai Wittig-reaktiolla ja 1-substituentti liitetään saatuun indenyylietikkahappoon tai esteriin saattamalla tämä etikkahappo-johdannainen reagoimaan aromaattisen aldehydin tai ketonin kanssa, jolla on haluttu rakennekaava ja poistamalla vesi halutun indenyylietikkahapon muodostamiseksi.

Esillä olevan keksinnön kohteena on uusi menetelmä 5-fluori-2-metyyli-1-(p-metyylisulfinyylibentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahapon valmistamiseksi lähtöaineista, joihin etikkahapposivuketju jo

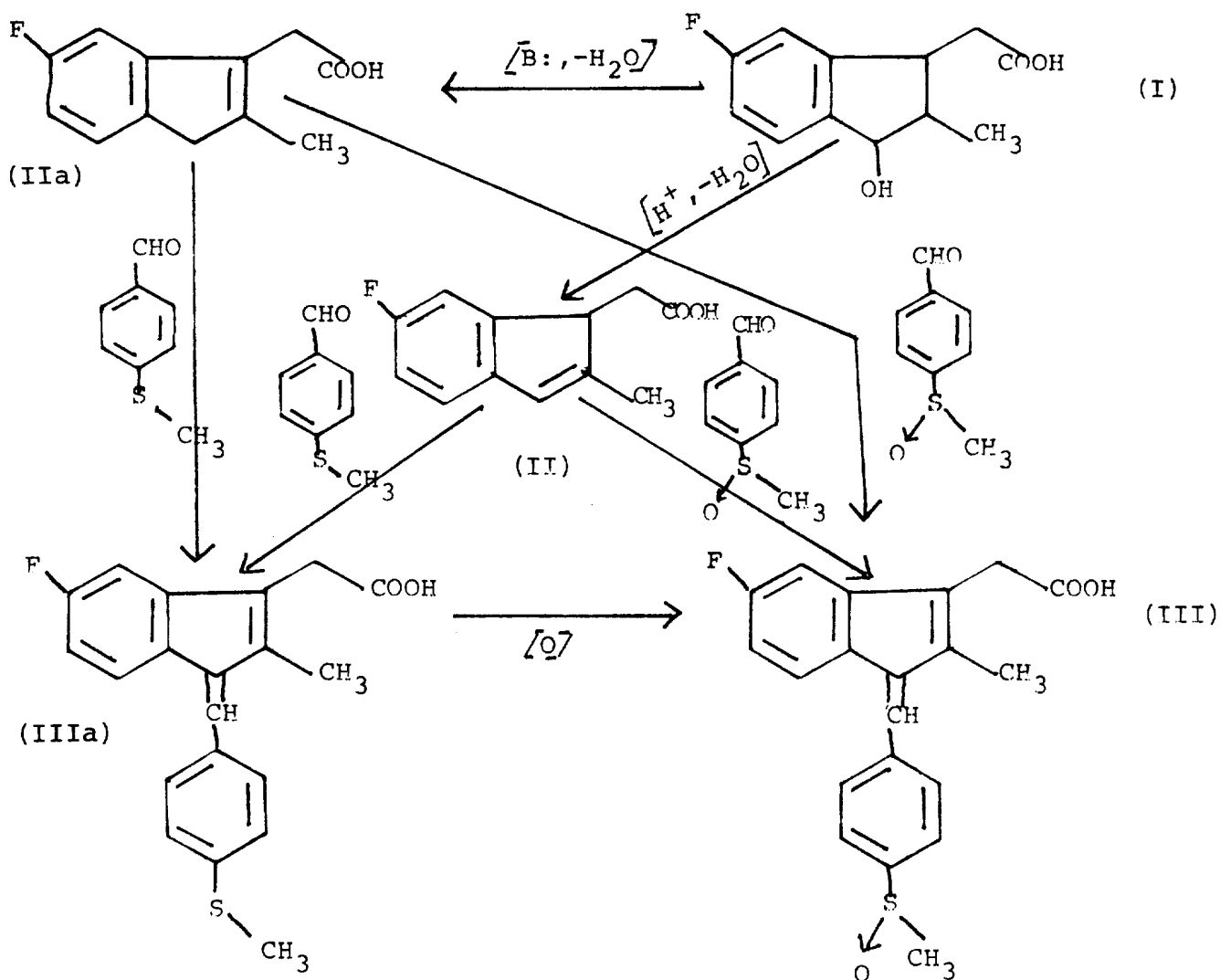
on liitetty. Tässä menetelmässä suoritetaan seuraavat reaktiovaiheet:

a) muutetaan 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappo I vastaavaksi indeeni-3-etikkahapoksi (II ja IIa) ja

b) kondensoidaan tämä indeeni-3-etikkahappo para-metyyllitio-bentsaldehydin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa 0-100°C:ssa, mitä seuraa hapettaminen, tai para-metyylisulfinyylibentsaldehydin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa 0-100°C:ssa, minkä jälkeen muodostunut bentsylideeni-indeeni-etikkahapposuola muutetaan vapaaksi hapoksi happamissa olosuhteissa.

Menetelmälle on tunnusomaista, että:

a) suoritetaan dehydratoimalla 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappo vastaavaksi indeeni-3-etikkahapoksi kuumentamalla sitä voimakkaan hapon tai emäksen läsnäollessa.



5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappo (I) voidaan dehydratoida happamissa tai emäksisissä olosuhteissa, edullisesti happamissa olosuhteissa kuumentamalla muodostamaan 5-fluori-2-metyyli-ind-1-eeni-3-etikkahappo (II), uusi yhdiste. Voidaan käyttää sekä orgaanisia että epäorgaanisia happoja, edullisesti mineraalihappoja, alkyylisulfonihappoja ja aryylisulfonihappoja, kuten para-tolueenisulfonihappoa, kloorivetyhappoa, rikkihappoa ja metaanisulfonihappoa. Hapon väkevyys on 0,001-10 moolia, edullisesti 0,01-0,2 moolia yhtä moolia kohti indanolia (I).

Hapan dehydratointi voidaan suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten hiilivedyissä tai halogenoiduissa hiilivedyissä tai niiden seoksissa. Edullisia liuottimia ovat etyylibentseeni, tolueeni ja ksyleeni ja erityisesti bentseeni.

Vaihtoehtoisesti dehydratoiminen voidaan suorittaa emäksisissä olosuhteissa, jolloin saadaan ind-2-eeni (IIa). Sopivia emäksiä ovat natriumalkoksidit, natriumamidi, kaliumalkoksidit, alkalimetallihydroksidit ja maa-alkalihydroksidit, kuten natriummetoksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi, kaliummetoksidi ja kaliumetoksidi. Emäsväkevyys on 0,1-100 moolia, edullisesti 3,0-10 moolia yhtä moolia kohti indanolia (I). Emäksinen dehydratointi voidaan suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alkaholeissa, eettereissä ja niiden seoksissa. Sopivia liuottimia ovat glyymi, diglyymi, triflyymi, metanoli, etanoli, isopropanoli ja tert.-butanoli, edullisten liuottimien ollessa etanoli ja isopropanoli.

Dehydratointi voidaan suorittaa lämpötilassa 20-150°C, edullisesti välillä 60-100°C. Reaktionopeus riippuu lämpötilasta, jossa reaktio suoritetaan. Reaktioaika ei ole ratkaiseva ja yleensä reaktion annetaan jatkua, kunnes se on käytännöllisesti katsoen edennyt loppuun. Paine ei ole ratkaiseva tälle reaktiolle, vaikkakin ilmakehän painetta tai sitä alempaa painetta pidetään edullisena, koska molekyyllivettä poistuu. Yleensä reaktio saatetaan tapahtumaan ilmakehän paineessa avoimessa järjestelmässä. Dehydratoimalla happamissa olosuhteissa saadaan ind-1-eeni (II), uusi yhdiste, kun taas emäksisissä olosuhteissa saadaan ind-2-eeni (IIa), tunnettu yhdiste (US patenttijulkaisu 3 654 349).

Bentsylideeni-substituentin liittäminen indeeni-etikkahappoyhdisteeseen (II tai IIa) suoritetaan sopivasti reaktiolla parametyylisulfinyyli- (tai para-metyylitio)bentsaldehydin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa lämpötilassa väliltä 0-100°C ja

edullisesti välillä $20-80^{\circ}\text{C}$ liuottimen läsnäollessa. Aldehydin suhde indeeniin on sopivasti n. 1:1-2:1, edullisesti n. 1,5:1 ja emäksen suhde indeeniin voi vaihdella katalyyttisestä määrästä ekvimolaariinseen määrään tai sen yli. Sopivasti voidaan käyttää vahvoja emäksiä, kuten alkali- ja maa-alkalihydroksideja tai C_{1-5} alkoksideja, kuten NaOH , KOCH_3 , KOtBu , tetra C_{1-6} -alkyyliammoniumhydroksideja tai bentsyyli-tri C_{1-5} alkyyli-ammoniumhydroksideja, kuten bentsyyli-ammoniumhydroksidia ja alkalimetallihydridejä. Sopivia liuottimia ovat polaariset liuottimet, kuten dimetoksietaani, metanoli, pyridiini ja dimetyyliformamidi sekä ei-polaariset liuottimet, kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni.

Täten valmistettu bentsylideeni-indeeni-etikkahapposuola muutetaan vapaaksi hapoksi. Konversio voidaan suorittaa yleisesti tunnetuissa happamissa olosuhteissa, kuten vahvojen orgaanisten happojen (para-tolueenisulfonihappo, trifluorietikkahappo) tai mineraalihappojen (kloorivetyhappo, rikkihappo), erityisesti kloorivetyhapon läsnäollessa.

Kun para-metyylitiobentsaldehydiä käytetään kondensoinnissa, voidaan metyyli-ryhmän hapettaminen halutuksi metyyli-sulfinyyliryhmäksi suorittaa erilaisilla standardimenetelmillä, kuten hapettamalla H_2O_2 :lla, emäksisillä perjodaateilla ja hypohaliiteilla (edullisesti alkali- tai maa-alkaliperjodaateilla ja hypohaliiteilla) tai orgaanisilla perhapoilla, kuten per-etikkahapolla ja monoperftaalihapolla, erityisesti H_2O_2 :lla. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa. Tällaisiin tarkoituksiin voidaan käyttää C_{1-5} alkaanihappoja (etikkahappoa), halogenoituja hiilivetyjä (kloroformia, 1,2-dikloorietaania), eettereitä (dioksaania), C_{1-5} -alkanoleja (isopropanolia) tai niiden seoksia. Hapettimen moolisuhde indeenietikkahappoyhdisteeseen voi olla väliltä 0,5-10, mutta edullisesti 0,8-1,5. Reaktioaika ja lämpötila eivät ole ratkaisevia, ja reaktiota jatketaan, kunnes reaktio on käytännöllisesti katsoen edennyt loppuun. Paine ei ole ratkaiseva tälle reaktiolle. Yleensä reaktio tulisi suorittaa ilmakehän paineessa avoimessa järjestelmässä.

Indanolin dehydratointi ja indeenin konsensoiminen voidaan suorittaa eristämättä välituotteita.

Lähtöaineena käytetyn 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahapon (I) valmistus on esitetty jakamalla erotetussa hakemuksessa 802 853.

Seuraavat esimerkit on annettu keksinnön valaisemiseksi.

Esimerkki 1

5-fluori-2-metyyli-ind-1-eeni-3-etikkahappo (II)

Liuosta, jossa on 387 mg 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappoa (I) 10 ml:ssa bentseeniä ja johon on lisätty 50 mg para-tolueenisulfonihappoa ($p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$), kuumennetaan palautusjäähdyttään 85 minuuttia, jona aikana annetaan 3 ml:n liuotinta tislautua pois. Liuoksen annetaan jäähtyä, se laimennetaan metyleenidikloridilla ja pestään vedellä. Orgaaninen liuos kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan 5-fluori-2-metyyli-ind-1-eeni-3-etikkahappo (II).

Samalla tavalla, kun käytetään ekvivalenttia määrää kloorivetyhappoa, rikkihappoa tai metaanisulfonihappoa para-tolueenisulfonihapon asemasta, päästään samaan lopputulokseen.

Esimerkki 2

5-fluori-2-metyyli-ind-2-eeni-3-etikkahappo (IIa)

Liuosta, jossa on 390 mg 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappoa (I) 10 ml:ssa vettä, ja johon on lisätty 400 mg kaliumhydroksidia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 5 tuntia. Liuoksen annetaan jäähtyä, se tehdään happameksi 2N kloorivetyhapolla ja uutetaan metyleenidikloridilla. Orgaaninen liuos kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan 5-fluori-2-metyyli-ind-2-eeni-3-etikkahappo (IIa).

Samaan lopputulokseen päästään käyttäessä ekvivalenttia määrää natriumhydroksidia tai natriumetoksidia kaliumhydroksidin asemesta.

Esimerkki 3

5-fluori-2-metyyli-1-(para-metyyllitiobentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahappo (IIIa)

0,01 mooliin 5-fluori-2-metyyli-ind-1-eeni-3-etikkahappoa (II) ja 0,01 mooliin para-metyyllitiobentsaldehydiä lisätään 2,0 ekvivalenttia 25-%:ista metanolipitoista natriumetoksidia. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 2 tuntia, jäähdytetään, neutraloidaan etikkahapolla ja laimennetaan vedellä. Reaktioseos uutetaan etyyliasetaattiin, joka pestään vedellä ja väkevöidään, jolloin saadaan raakatuote (IIIa).

Samalla tavalla, kun käytetään ekvivalenttia määrää natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumhydridiä, kaliumhydridiä, natriumetoksidia tai bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidia natriumetoksidin asemesta, päästään samaan lopputulokseen.

Esimerkki 45-fluori-2-metyyli-1-(para-metyylisulfinyylibentsylideeni)-
indenyyli-3-etikkahappo (III)

Natriummetaperjodaattitrihydraattia (0,0422) vedessä (8,5 ml) lisätään 5-fluori-2-metyyli-1-(para-metyylitiobentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahappoon (IIIa) (0,01 moolia) 240 ml:ssa metanolia ja 10 ml:ssa asetonia huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitetaan yli yön, ja sitten se väkevöidään sitten pieneen tilavuuteen, laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Saostuma pestään vedellä ja kuivataan ilmassa.

Samalla tavalla, kun käytetään ekvivalenttia määrää vetyperoksidia, hypohaliittia tai orgaanista perhappoa, kuten peretikkahappoa tai monoperftaalihappoa natriummetaperjodaatin asemesta, päästään samaan lopputulokseen.

Esimerkki 55-fluori-2-metyyli-1-(para-metyylisulfinyylibentsylideeni)-
etikkahappo (III)

0,01 mooliin 5-fluori-2-metyyli-ind-1-eeni-3-etikkahappoa (II) ja 0,01 mooliin para-metyylisulfinyylibentsaldehydiä lisätään 2,0 ekvivalenttia 25-%:ista metanolipitoista natriummetoksidia. Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 2 tuntia, jäähdytetään ja neutraloidaan etikkahapolla ja laimennetaan vedellä. Reaktioseos uutetaan etyyliasetaattiin, joka pestään vedellä ja väkevöidään, jolloin saadaan raakatuote (III).

Samalla tavalla, kun käytetään ekvivalenttia määrää natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumhydridia, kaliumhydridiä, natriumetoksidia tai bentsyyli-*trimetyyliammonium*hydroksidia natriummetoksidin asemesta, päästään samaan lopputulokseen.

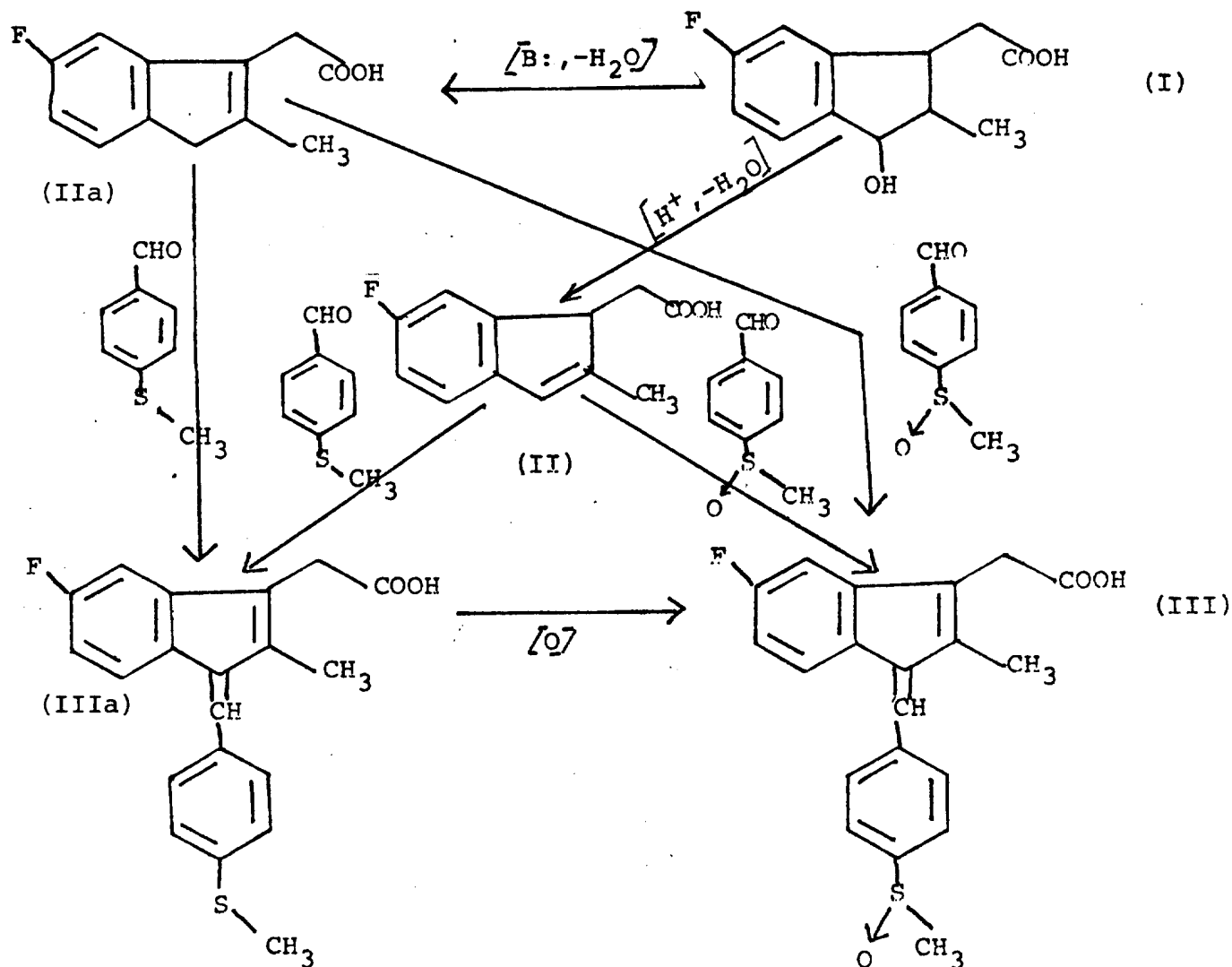
Patenttivaatimus

Menetelmä 5-fluori-2-metyyli-1-(para-metyylisulfinyyli-bentsylideeni)-indenyyli-3-etikkahapon (III) valmistamiseksi suorit-
tamalla seuraavat reaktiovaiheet:

a) muutetaan 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappo (I) vastaavaksi indeeni-3-etikkahapoksi (II ja IIa) ja

b) kondensoidaan tämä indeeni-3-etikkahappo para-metyylitio-bentsaldehydin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa 0-100°C:ssa, mitä seuraa hapettaminen, tai para-metyylisulfinyylibentsaldehydin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa 0-100°C:ssa, minkä jälkeen muodostunut bentsylideeni-indeeni-etikkahapposuola muutetaan vapaaksi hapoksi happamissa olosuhteissa, tunnettu siitä, että vaihe:

a) suoritetaan dehydratoimalla 5-fluori-2-metyyli-indanoli-3-etikkahappo vastaavaksi indeeni-3-etikkahapoksi kuumentamalla sitä voimakkaan hapon tai emäksen läsnäollessa.



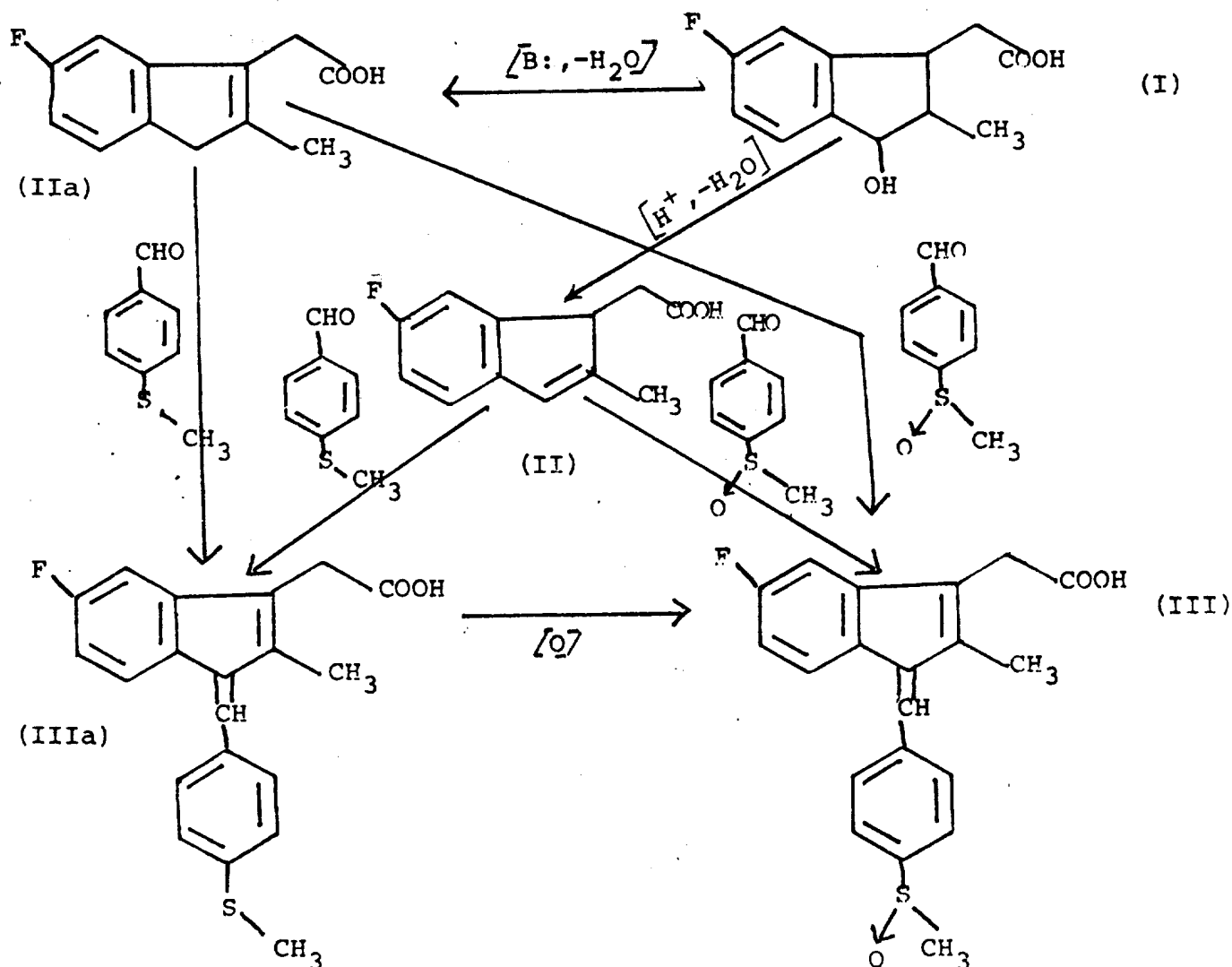
Patentkrav

Förfarande för framställning av 5-fluor-2-metyl-1-(para-metylsulfinylbensyliden)-indenyl-3-ättiksyra (III) genom utförande av följande reaktionssteg:

a) 5-fluor-2-metyl-indanol-3-ättiksyra (I) omvandlas till en motsvarande inden-3-ättiksyra (II och IIa) och

b) denna inden-3-ättiksyra kondenseras med para-metyltiobensaldehyd i närvaro av en stark bas vid en temperatur av $0-100^{\circ}\text{C}$, varefter den oxideras, eller med para-metylsulfinylbensaldehyd i närvaro av en stark bas vid en temperatur av $0-100^{\circ}\text{C}$, varefter det bildade bensylideninden-ättiksyrasaltet omvandlas till en fri syra under sura betingelser, k ä n n e t e c k n a t därav, att steget:

a) utförs genom dehydraterande av 5-fluor-2-metyl-indanol-3-ättiksyra till en motsvarande inden-3-ättiksyra genom upphettning i närvaro av en stark syra eller bas.



Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 654 349 (C 07 C 63/50).