



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24. 02. 77 (P. 196 256)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18. 12. 78

Opis patentowy opublikowano: 15. 05. 1982

Int. Cl.³ C07C 47/48

CZYTELNIKA

Urzedu Patentowego
P. O. Box 100 000 01 Łódź

Twórcy wynalazku: Wiesław Buchowiecki, Stanisław Chachula, Stanisław Kotlicki, Henryk Zajac, Jordan Zjawiony

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Pabianice; Politechnika Łódzka, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkoksylowy natomiast X wodór lub chlorowec.

Znane dotąd metody wytwarzania pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego są metodami złożonymi i wieloetapowymi a tym samym mało wydajne. Opisane w patentach St. Zjedn. Ameryki Nr 3 821 253 i 3 960 936 metody syntezy pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego polegają na przekształceniu w reakcji Willgerodta pochodnych 2-acetylnaftalenu w odpowiedni kwas 2-naftylooctowy, który poddany estryfikacji dwuazometanem tworzy odpowiedni ester metylowy kwasu 2-naftylooctowego. Ester ten metylowany bromkiem metylu w obecności wodoru sodowego daje ester metylowy odpowiedniego kwasu 2(α -naftylo)propionowego, który po hydrolizie a następnie redukcji wodorkiem litowo-glinowym tworzy żądany aldehyd α -naftylopropionowy. Ta pięcioetapowa synteza pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego posiada szereg wad, które powodują poważne trudności w przemysłowym zastosowaniu.

Wiadomo ogólnie, że przemiana ketonów w kwasy metodą Willgarodta przebiega z niezadowalającymi wydajnościami z powodu towarzyszących reakcji ubocznych powodujących powstawanie dużych ilości smolistych produktów. Estryfikacja otrzymanego kwasu dwuazometanem, metylowanie estru bromkiem metylu w obecności wodoru sodowego wy-

2

maga ściśle bezwodnego środowiska reakcji, oraz stosowania wysoce niebezpiecznych reagentów i łatwo palnych rozpuszczalników. Redukcja wodorkiem litowo-glinowym podstawionego kwasu α -naftylopropionowego do odpowiedniego aldehydu α -naftylopropionowego wymaga stosowania drogiego czynnika redukcyjnego, co wyklucza stosowanie tej metody w skali przemysłowej. Sumaryczna wydajność tej wieloetapowej metody nie przekracza 40%, co spowodowane jest głównie niskimi wydajnościami reakcji Willgerodta i reakcji metylowania drugorzędowego węgla bromkiem metylu. Z polskiego opisu patentowego Nr 68 998 znany jest również sposób wytwarzania pochodnych aldehydu α -fenylopropionowego polegający na kondensacji odpowiedniego ketonu z estrem kwasu α -chlorowcooctowego w obecności etanolanu sodowego. Jednak konieczność wydzielania trudnych do wyodrębnienia produktów pośrednich jak np. estrów glicydowych, oraz niezbyt wysoka wydajność (50%) powyższego sposobu przy jego stosowaniu do syntezy pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego czynią tę metodę mało przydatną do celów przemysłowych.

Obecnie stwierdzono, że pochodne aldehydu α -naftylopropionowego można otrzymać znacznie prościej i ze znacznie wyższą wydajnością. Sposób wg. wynalazku podlega na reakcji odpowiedniego 2-acetylnaftalenu o wzorze ogólnym 2, w którym R i X mają podane wyżej znaczenie z estrem kwasu halogenooctowego w obecności alkoholanu sodowe-

go i katalizatora w postaci mocnej zasady organicznej, hydrolizie zasadą nieorganiczną i wydzielaniu otrzymanej w wyniku hydrolizy soli kwasu glicydowego, oraz jej dekarboksylacji dożądanego aldehydu α -naftylopropionowego.

Zgodnie z wynalazkiem reakcję kondensacji odpowiedniego 2-acetylonaftalenu z estrem kwasu halogenooctowego, korzystnie z estrem etylowym kwasu chlorooctowego prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym korzystnie w benzenie i etanolanie sodowym w obecności katalitycznych ilości zasady organicznej w szczególności trójetyloaminy, lub dwuetyloformamidu w temperaturze 0–10°C.

Okazało się, że dodatek do reakcji kondensacji katalitycznych ilości korzystnie rzędu 0,1–0,2 mola zasady na 1 mol odpowiedniego 2-acetylonaftalenu poprzez utworzenie z estrem kwasu 2-chlorooctowego czwartorzędowej soli amoniowej zmienia w zasadniczy sposób mechanizm reakcji kondensacji, podnosząc znacznie wydajność. Otrzymany w wyniku reakcji kondensacji odpowiedni ester glicydowy poddaje się bez wydzielania hydrolizie mocną zasadą nieorganiczną, korzystnie wodorotlenkiem sodowym i oddziela krystaliczną sól kwasu glicydowego. Proces hydrolizy prowadzi się w łagodnych warunkach, w temperaturze pokojowej, co pozwala na otrzymanie soli odpowiedniego kwasu 2-naftyloglicydowego o wysokiej czystości. Dekarboksylację soli przeprowadza się w układzie dwufazowym woda—rozpuszczalnik organiczny niemieszający się z wodą, korzystnie w układzie woda—benzen w temperaturze nie przekraczającej 100°C. Sposób według wynalazku jest procesem dwuetapowym z wydajnością rzędu 70–85%, a otrzymany produkt charakteryzuje się wysoką czystością.

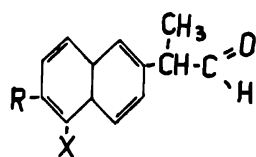
Przykład I. W 100 ml benzenu rozpuszcza się 20 g etanolanu sodowego dodaje 7 ml dwumetyloformamidu, schładza do temperatury 0–5°C, a następnie wkrapla powoli roztwór zawierający w 100 ml benzenu 34 g chlorooctanu etylowego i 30 g 2-acetylo-6-metoksynaftalenu. Całość miesza się w temperaturze ok. 5°C przez 4 godziny, a następnie 6 godzin w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodaje się 150 ml wody, miesza 15 minut rozdziela fazy, odrzuca warstwę wodną, a do fazy benzenowej dodaje 120 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego w etanolu. Całość miesza się 4 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie odsacza wykrystalizowaną sól sodową kwasu 3-metylo-3-(6-metoksy-2-naftylo)glicydowego przemywając osad nie-

wielką ilością etanolu. Otrzymaną sól rozpuszcza się w 200 ml wody dodaje 70 ml benzenu i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Oddzielony benzen oddestylowuje się otrzymując 23 g aldehydu 6-metoksy-2-(α -naftylo)propionowego o tt 64–65°C. Wydajność 70% wydajności teoretycznej licząc na wyjściowy 2-acetylo-6-metoksynaftalen.

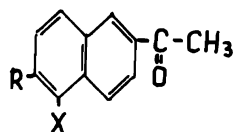
Przykład II. Do roztworu zawierającego w 100 ml benzenu 13,6 g etanolanu sodowego dodaje się 5 ml trójetyloaminy i chłodzi do temperatury 5°C, a następnie wkrapla roztwór składający się z 23 g chlorooctanu etylu, 23,5 g 2-acetylo-6-metoksy-5-chloronaftalenu w 100 ml benzenu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 5–10°C 4 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej 6 godzin. Po tym czasie dodaje się 150 ml wody, miesza 15 minut, oddziela fazę wodną, a do organicznej dodaje się 40 ml 10%-wego roztworu wodorotlenku sodowego w etanolu i miesza się w temperaturze pokojowej 4 godziny. Odsacza powstałą sól kwasu 3-metylo-3-(6 metoksy-5-chloro-2-naftylo)glicydowego, przemywa niewielką ilością etanolu, a następnie rozpuszcza w 150 ml wody z dodatkiem 70 ml benzenu. Dekarboksylację soli prowadzi się w temperaturze wrzenia w czasie 3 godzin. Po oddzieleniu wody oddestylowuje się benzen i otrzymuje 21,5 g aldehydu 6-metoksy-5-chloro-2-(α -naftylo)propionowego o temperaturze topnienia 80–81°C co stanowi 85% wydajności teoretycznej w stosunku do 2-acetylo-6-metoksynaftalenu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkoksylowy X oznacza atom wodoru lub chlorowca przez kondensację ketonu o wzorze ogólnym 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie z estrem kwasu α -chlorowco-octowym w obecności etanolanu sodowego, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w obecności katalitycznych ilości trzeciorzędowej aminy, zwłaszcza trójetyloaminy lub dwumetyloformamidu i otrzymany ester glicydowy bez wydzielania przeprowadza w znany sposób w sól kwasu glicydowego, którą poddaje się dekarboksylacji w układzie dwufazowym woda—rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą zwłaszcza w układzie woda—benzen w temperaturze 40–100°C.



Wzór 1



Wzór 2