



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07C 53/132

Zgłoszono: 01.04.77 (P. 197162)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 12.02.79

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1983



Twórcy wynalazku: Wiesław Buchowiecki, Stanisław Chachuła, Stanisław Kotlicki,
Henryk Zając, Jordan Zjawiony

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

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, zaś X oznacza atom wodoru lub chloru. Pochodne kwasu α -naftylopropionowego są stosowane jako leki o działaniu przeciwreumatycznym, przeciwzapalnym i przeciwbólowym.

Znany jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego (patent RFN nr 1934460 oraz patent angielski nr 1274272), który polega na utlenianiu pochodnych aldehydu α -naftylopropionowego za pomocą kwasu chromowego w acetonie. Znany sposób posiada szereg niedogodności utrudniających jego stosowanie w skali przemysłowej, spośród których szczególną niedogodnością jest powstawanie ubocznych produktów utleniania będących pochodnymi kwasu naftoesowego. Oddzielenie ich od odpowiedniego kwasu α -naftylopropionowego jest trudne i prowadzi do zmniejszenia wydajności reakcji. W znanym sposobie wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego niezbędne jest utrzymywanie zakresu temperatur 0–5°C. Nadto znany sposób wymaga stosowania kosztownego trójtlenku chromu. Wydajność utleniania w znanym sposobie nie przekracza praktycznie 75%.

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji utleniania chlorynem sodowym w kwasie octowym lub w mieszaninach kwasu octowego z wodą, niższymi alkoholami i acetonem przy nieznacznym nadmiarze utleniacza. Reakcję utleniania prowadzi się najkorzystniej w temperaturze pokojowej w czasie 5–20 minut. Następnie w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza produkt reakcji.

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru, według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji utleniania chlorynem sodowym w układzie dwufazowym woda rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą, jak benzen, toluen, chloroform czy chlorek metylenu, w obecności kwasów protonowych, takich jak kwas solny, siarkowy, czy amidosulfonowy, przy niezacznym nadmiarze utleniacza. Reakcję utleniania prowadzi się najkorzystniej w temperaturze pokojowej w czasie 1–2 godzin. W takich warunkach chloryn sodowy przejawia tylko własności utleniające.

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru, według wynalazku zachodzi także jeżeli związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji utleniania chlorynem

sodowym lub wapniowym w układach woda-rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą, jak niższe alkohole, aceton, dioksan, czy tetrahydrofuran w obecności soli kwasu amidosulfonowego, jak soli amoniowej lub wapniowej. Reakcję utleniania prowadzi się najkorzystniej w temperaturze pokojowej w czasie 10–30 minut. Następnie w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza produkt reakcji.

Sposób według wynalazku zezwala na osiągnięcie wysokiej wydajności wynoszącej 80–90% wydajności teoretycznej, przy czym charakteryzuje się krótkim czasem procesu utleniania oraz możliwością stosowania dogodnych temperatur, a także środowiska wodno-organicznego oraz taniego i łatwo dostępnego utleniacza. Surowe produkty reakcji otrzymane w wyniku utleniania sposobem według wynalazku wykazują dużą czystość.

Sposób według wynalazku ilustrują bliżej niżej podane przykłady nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 4,3 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego w 60 ml lodowatego kwasu octowego wdroplono roztwór 2,5 g chlorynu sodowego w 8 ml wody. Całość mieszano 5 minut w temperaturze pokojowej, a następnie wylano do 200 ml wody, po czym wytrącony surowy produkt odsączono i wysuszono. Otrzymano 5,14 g kwasu 2-(5'-chloro-6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego o temperaturze topnienia 150–151°C, który uprzednio oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny ligroina-aceton.

Przykład II. Do roztworu 2,0 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego w mieszaninie 15 ml kwasu octowego i 10 ml acetonu wdroplono roztwór 1,2 g chlorynu sodowego w 5 ml wody. Całość mieszano 10 minut w temperaturze pokojowej, a następnie wylano do 100 ml wody. Wytrącony kwas 2-(5'-chloro-6'-metoksy-2-naftylo)-propionowy odsączono, wysuszono i krystalizowano z mieszaniny ligroina-aceton. Otrzymano 1,6 g produktu o temperaturze topnienia 150–152°C.

Przykład III. 2,0 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego rozpuszczono w 5 ml benzenu i do otrzymanego roztworu wdroplono przy intensywnym mieszaniu roztwór 1,2 g chlorynu sodowego i 2 g kwasu amidosulfonowego w 25 ml wody. Po 5 minutach mieszania wytrącił się biały osad produktu, który odsączono i dokładnie przemyto wodą, a następnie poddano krystalizacji z mieszaniny woda-etanol. Otrzymano 1,7 g kwasu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego, który wykazywał temperaturę topnienia 151–152°C.

Przykład IV. Do roztworu 2,0 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego w 5 ml toluenu wdroplono przy intensywnym mieszaniu roztwór 1,4 g chlorynu sodowego i 4 g kwasu amidosulfonowego w 25 ml wody. Po 5 minutach mieszania wytrącił się osad produktu reakcji. Całość zakalizowano roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i oddzielono warstwą toluenową, po czym wytrącono surowy produkt przez zakwaszenie warstwy wodnej, który następnie odsączono i wysuszono oraz oczyszczono przez krystalizację z mieszaniny woda-etanol. Otrzymano 1,8 g kwasu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego o temperaturze topnienia 150–152°C.

Przykład V. Do roztworu 2,14 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego w 300 ml etanolu wdroplono roztwór 1,14 g amidosulfonianu amonu oraz 1,25 g chlorynu sodowego w 20 ml wody. Całość mieszano 10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano roztwór 2 g kwaśnego siarczynu sodowego w 10 ml wody i zawartość kolby rozcieńczono 200 ml wody. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Po wysuszeniu otrzymano 2,1 g produktu o temperaturze topnienia 147–149°C. Oczyszczenie surowego produktu przeprowadzono w następujący sposób: 2,1 g surowego kwasu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego rozpuszczono w 40 ml 1% roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze 40°C, dodano 0,5 g węgla aktywnego i mieszano w ciągu 15 minut. Węgiel odsączono, dodano 5 ml etanolu i zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,9 g czystego kwasu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego wykazującego temperaturę topnienia 150–153°C.

Przykład VI. 2,14 g aldehydu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego rozpuszczono w 30 ml etanolu i wdroplono do roztworu 0,56 g wodorotlenku wapniowego, 1,45 g kwasu amidosulfonowego i 1,25 g chlorynu sodowego w 20 ml wody. Całość mieszano 6 minut, a następnie wylano do 150 ml wody. Nadmiar utleniacza usunięto przez dodanie roztworu kwaśnego siarczynu sodowego (do negatywnej próby z papierkiem jodoskrobiowym). Osad produktu odsączono, a następnie rozpuszczono w roztworze 0,5 g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody. Dodano 0,5 g węgla aktywnego i mieszano 20 minut w temperaturze pokojowej. Czysty produkt otrzymano przez zakwaszenie alkalicznego roztworu kwasem solnym, odsączenie i wysuszenie. Otrzymano 1,7 g kwasu 2-(6'-metoksy-2-naftylo)-propionowego o temperaturze topnienia 150–152°C.

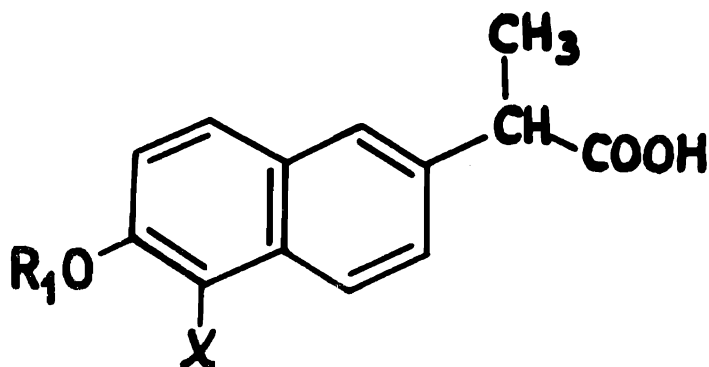
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, zaś X oznacza atom chloru, z tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji utleniania chlorynem

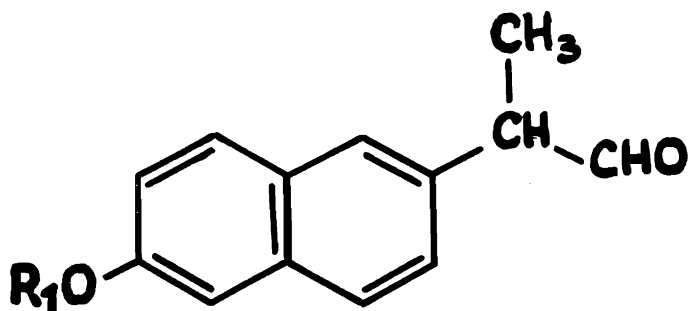
sodowym w kwasie octowym lub w mieszaninie kwasu octowego z wodą, niższymi alkoholami i acetonem, korzystnie w temperaturze pokojowej, a następnie w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza produkt reakcji.

2. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, zaś X oznacza atom wodoru, ~~znamienny tym~~, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji utleniania chlorynem sodowym w układzie dwufazowym woda-rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą, korzystnie benzen, toluen czy chlorek metylenu w obecności kwasów protonowych, takich jak kwas solny, siarkowy czy amidosulfonowy, korzystnie w temperaturze pokojowej, a następnie w znany sposób wyodrębnia się i oczyszcza produkt reakcji.

3. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -naftylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, zaś X oznacza atom wodoru, ~~znamienny tym~~, że utlenianie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, prowadzi się chlorynem sodowym lub wapniowym w układach woda-rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą, taki jak niższe alkohole, aceton, dioksan czy tetrahydrofuran, w obecności soli kwasu amidosulfonowego, jak soli amoniowej lub wapniowej, korzystnie w temperaturze pokojowej.



WZÓR 1



WZÓR 2