



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 671 014 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 49/245
C 07 C 49/215

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑫① Gesuchsnummer: 1048/87

⑫② Anmeldungsdatum: 19.03.1987

⑫③ Priorität(en): 21.03.1986 GB 8607119

⑫④ Patent erteilt: 31.07.1989

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.1989

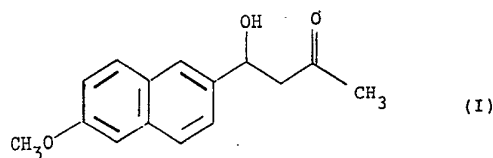
⑫⑦ Inhaber:
Beecham Group PLC, Brentford/Middx (GB)

⑫⑧ Erfinder:
Love, Dennis Anthony, Betchworth/Surrey (GB)

⑫⑨ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑫④ **Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on und Verwendung desselben.**

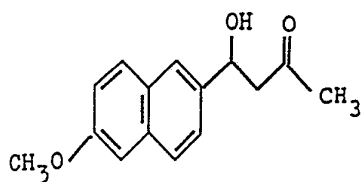
⑫⑤ Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on durch Umsetzung von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit Aceton in Gegenwart einer Base bei herabgesetzten Temperaturen. Die gebildete Verbindung der Formel (I):



kann durch katalytische Hydrierung in das Antiphlogisticum Nabumeton umgewandelt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines β -Ketols der Formel (I):



gekennzeichnet durch die Umsetzung von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit Aceton in Gegenwart einer Base bei herabgesetzten Temperaturen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen unter 5° C ausgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in wässrigem Aceton ausgeführt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Natriumhydroxid ausgeführt wird.
5. Verwendung des nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen β -Ketols der Formel (I) zur Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on, dadurch gekennzeichnet, dass besagtes β -Ketol durch katalytische Hydrierung reduziert wird.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierungskatalysator Palladium aufweist.
7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung unter Anwendung eines Wasserstoffdruckes im Bereich von 0,5 bis 4 bar ausgeführt wird.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung bei einer Temperatur von 20 bis 70° C ausgeführt wird.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung in einem inerten organischen Lösungsmittel, inerten organischen Lösungsmittelgemisch oder wässrigem Medium ausgeführt wird.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Hydrierung des β -Ketols der Formel (I) *in situ*, ohne Isolierung erfolgt.

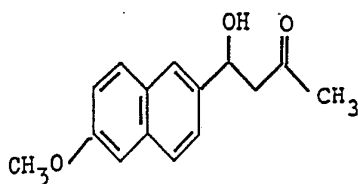
BESCHREIBUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung einer Zwischenproduktverbindung, die für die Herstellung von 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on brauchbar ist.

Die US-PS 4 061 779 beschreibt 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (Nabumetone) und seine Verwendung bei der Behandlung von rheumatischen und arthritischen Affektionen. Eine Anzahl von Verfahren zur Herstellung der Verbindung werden ebenfalls beschrieben. Die US-PS 4 221 741 und 4 247 709 beschreiben weitere Verfahren zur Herstellung von Nabumetone.

Ein Verfahren zur Herstellung eines β -Ketol-Zwischenproduktes, das zur Herstellung von Nabumetone brauchbar ist, wurde nun gefunden; dieses Verfahren ist durch Kondensation von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit Aceton gekennzeichnet.

Demgemäss bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung eines β -Ketols der Formel (I):



das durch die Umsetzung von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit

Aceton in Gegenwart einer Base bei herabgesetzten Temperaturen gekennzeichnet ist.

Das β -Ketol der Formel (I) kann dann durch katalytische Hydrierung zu Nabumetone reduziert werden.

- 5 Vorzugsweise wird die Kondensation von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit Aceton bei einer Temperatur unter 5° C ausgeführt. Bei höheren Temperaturen, z. B. bei Umgebungstemperatur, besteht die Neigung, dass Wasserabspaltung eintritt, wodurch das entsprechende α,β -ungesättigte Keton erzeugt wird, wie in Beispiel 4 der
- 10 GB-PS Nr. 1 474 377 beschrieben.

Die Umsetzung wird zweckmässig in wässrigem Aceton unter Verwendung von Natriumhydroxid als Base ausgeführt und das Produkt mit Ether extrahiert.

- 15 In einer bevorzugten Ausführungsform können die Kondensation von 6-Methoxy-2-naphthaldehyd mit Aceton und die anschließende Reduktion in einer *in situ*-Herstellung kombiniert werden. Die basische Lösung der Verbindung der Formel (I) wird mit Säure neutralisiert und die anschließende Hydrierung und die Isolierung des β -Ketols der Formel (I) ausgeführt.

Die Hydrierung der Verbindung der Formel (I) kann unter Anwendung eines niedrigen, mittleren oder hohen Wasserstoffdrucks, z. B. von ca. 0,5 bis 4 bar Wasserstoff, ausgeführt werden, aber im allgemeinen wird es bevorzugt, einen Druck von ca. 0,9 bis 1,5 bar Wasserstoff, z. B. einen Druck von 1 bar, anzuwenden.

25 Die Hydrierung wird in Gegenwart eines Katalysators, z. B. eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium, das bevorzugt wird, ausgeführt. Geeignete Formen von Palladiumkatalysatoren umfassen Palladium auf Kohle, Palladium auf Bariumsulfat, Palladium auf Calciumcarbonat. Palladium auf Kohle wird bevorzugt.

30 Geeignete inerte Lösungsmittel für die Umsetzung umfassen niedere Alkohole, schwache Säuren (wie Essigsäure), Ester (wie Ethylacetat), Halogenkohlenwasserstoffe und ketonische Lösungsmittel, wie Methylisobutylketon oder Aceton, oder ein geeignetes Gemisch von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel. Ein Gemisch von Ethanol/Ethylacetat oder Essigsäure/Aceton ist besonders geeignet. Die Umsetzung kann auch in einem wässrigen Medium stattfinden.

Die Umsetzung kann bei Umgebungstemperatur oder einer erhöhten Temperatur, z. B. 20 bis 70° C und zweckmässiger 40 bis 60° C, vorzugsweise ca. 55° C, ausgeführt werden.

Nachdem die Reaktion beendet ist (z. B. gemäss Beurteilung durch HPLC, TLC oder Aufhören der Wasserstoffaufnahme), kann die gewünschte Verbindung durch Abfiltrieren des Katalysators und

45 Entfernung des Lösungsmittels, z. B. durch Eindampfen unter vermindertem Druck, erhalten werden.

Gewünschtenfalls kann die so erhaltene Verbindung durch Umkristallisation, z. B. aus wässrigem Ethanol, weiter gereinigt werden.

50 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on

55 6-Methoxy-2-naphthaldehyd (15,0 g) in Aceton (150 ml) wurde in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt, und 2-normales Natriumhydroxid in Wasser (6,4 ml) wurde zugesetzt. Nach 2,5stündigem Rühren in der Kälte wurde der pH-Wert mit verdünnter Säure auf 8 herabgesetzt. Die Lösung wurde mit Wasser (250 ml) und Ether (500 ml) geschüttelt. Die etherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert, bis sich ein kristalliner Niederschlag von 4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (16,1 g, Schmelzpunkt 106 bis 107° C) bildete. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergab farblose nadelförmige Kristalle

60 (Schmelzpunkt 107,5 bis 108° C).

IR-Spektrum (Suspension): 1605, 1795 und 3450 cm^{-1} .

90-MHz-NMR (CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 3,4 (d, H), 3,85 (s, 3H), 5,25 (m, H), 7,05-7,75 (m, 6H) ppm.

Analyse für $C_{15}H_{16}O_3$:

Gefunden: C 73,5 H 6,7%

Erfordert: C 73,8 H 6,6%

Beispiel 2

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

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (3,66 g) in Ethanol (60 ml) und Ethylacetat (40 ml) mit einem Katalysator von 10%igem Palladium auf Kohle (0,5 g) wurden in einer Wasserstoffatmosphäre eine Stunde lang kräftig gerührt, während man gerade bis zur Rückflusstemperatur erhitze. Der Katalysator wurde entfernt und die Lösung bei vermindertem Druck eingedampft, wobei eine Reihe von Ausbeuten eines kristallinen Produktes vom Gesamtgewicht 2,80 g erhalten wurde. Durch IR- und NMR-Spektroskopie wurde gezeigt, dass dieses Produkt 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on war, das etwas unveränderte Hydroxyverbindung enthielt.

Beispiel 3

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (156 mg) in Aceton (2,0 ml), Wasser (0,05 ml) und Essigsäure (1,0 ml) mit einem Katalysator von 10%igem Palladium auf Kohle (20 mg) wurden in einer Wasserstoffatmosphäre unter Rühren auf 55° C erhitzt. In Abständen wurden Proben entnommen und durch HPLC gegen ein Standardgemisch von Ausgangsmaterial (A), 2-Hydroxy-4-(6-

methoxy-2-naphthyl)-butan (B) und 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (C) untersucht. Die Menge an (C) in der Reaktion stieg nach 6stündiger Hydrierung bei 55° C auf ein Maximum (94%). In diesem Zeitpunkt betrugen die Mengen an (A) und (B) 3% bzw. 4%.

5 Beispiel 4

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

6-Methoxy-2-naphthaldehyd (6,0 g) in Aceton (100 ml) wurde in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt, und eine 2-normale Lösung von Natriumhydroxid in Wasser (2,5 ml) wurde zugesetzt. Nach 2,5stündigem Rühren in der Kälte wurden Essigsäure (50 ml) und ein 10%iger Palladium-auf-Kohle-Katalysator (1,0 g) zugesetzt. Die Suspension wurde in einer Wasserstoffatmosphäre ca. 6 Stunden lang kräftig bei 55° C gerührt.

Als die Reduktion beendet war, wurde der Katalysator entfernt und die Lösung mit Wasser (200 ml) und Ether (150 ml) geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und erneut extrahiert (50 ml Ether). Die etherischen Extrakte wurden vereinigt, mit einem Überschuss an Natriumbicarbonatlösung in Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt, wobei das rohe, im Titel genannte Produkt in einer Reihe von Ausbeuten (Gesamtgewicht 6,2 g) erhalten wurde.

Nach Umkristallisation aus heissem Ethanol wurde 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on (5,0 g) vom Schmelzpunkt 81 bis 83,5° C erhalten.