

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2577.

18969



189669

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de
"la naftalina".

=====

SOLICITANTES: C I B A, Sociéte Anonyme,
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de nuevos aldehidos y alcoholes naftilalquílicos, así como de sus derivados.

Se conoce el hecho de que los ácidos naftilo-(2)- α, α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos que contienen en posición "6" un grupo hidroxilo, libre o sustituido, así como sus derivados, representan compuestos con efecto oestrogénico.

Ahora bien, hemos descubierto que los aldehidos



10. β -naftilo-(2)- α, α -dialquilo- β -alquilo propiónicos, así como los correspondientes propanoles y sus derivados funcionales, que se derivan parcialmente de los ácidos antes citados, aplicados a la hembra castrada de ratón, producen una duración de oestrus sorprendentemente larga. Así, por ejemplo, asciende la duración del oestrus, del ácido

15. β -(6-metoxinaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico, después de aplicación subcutánea de 1 mgr. a hembras castradas de ratas, a 21 días. Los nuevos aldehidos y propanoles naftilo-(2) propiónicos, particularmente el aldehido β -(6-metoxinaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico, y el correspondiente alcohol propílico, dan en el mismo test una duración de oestrus 3 a 4 veces más larga.

25. Los nuevos derivados de la naftalina se obtienen, si se transforman ácidos β -naftilo-(2)- α, α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados, por medio de reductores en los correspondientes aldehidos o propanoles naftilo-(2)- propiónicos, y transformando eventualmente éstos en sus derivados funcionales.

30. Las materias primas pueden tambien estar ulteriormente sustituidas, especialmente en posición "6" de la estructura de naftalina, por un grupo hidroxilo libre o sustituido. Asimismo se podrán emplear como materias primas aquellos compuestos, cuya estructura aparece di o tetrahidrogenada.

35. Como derivados de ácido se emplean, por ejemplo, los cloruros, ésteres, tiolésteres, anhídridos, imidohalogenuros, imidoésteres o diarilamidinas. En concepto de materias primas sirven especialmente los siguientes ácidos β -naftilo-(2)- α, α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados funcionales: ácido β -(6-metoxi-naftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico; ácido β -(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo propiónico; ácido β -naftilo-

40.



(2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico y ácido 2,3,4-tetrahidronaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico.

45. La reducción según el procedimiento de la invención puede realizarse por medio de hidrógeno catalíticamente activado o naciente. Así, por ejemplo, podrán reducirse los cloruros de ácido, con hidrógeno en presencia de adecuados catalizadores de metales pesados, tales como sulfato de paladio-bario, carbón de paladio, y similares, obteniendo los 50. aldehidos propiónicos. Pero, según sean las condiciones del ensayo, se obtendrán en esta reducción también los alcoholes propílicos directamente, como por ejemplo, mediante prolongación de la duración de reacción y/o aumento de la temperatura de reacción.

55. Asimismo, pueden, por ejemplo, transformarse los tiolésteres por medio de catalizadores cargados de hidrógeno, como por ejemplo, níquel de Raney, en los aldehidos propiónicos o los alcoholes propílicos. Y así, por ejemplo, la reducción queda parada en la fase de aldehido si se emplea níquel 60. de Raney menos activado. En cambio, si se realiza la reducción con níquel de Raney/^{bien}activado, se obtienen como productos finales, los alcoholes propílicos.

65. Para la obtención de alcoholes propílicos, los aldehidos propiónicos pueden también seguir reduciéndose ulteriormente con hidrógeno catalíticamente activado o naciente. Además, se obtienen los propanoles con rendimiento particularmente favorable, si se hacen reaccionar los ácidos 70. carboxílicos, respectivamente sus derivados como ésteres halogenuros y anhídridos de ácido, con un hidrido de un metal ligero o de una aleación de metal ligero, ante todo con hidrido de litio-aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como éter.

Pueden transformarse si así se desea, los aldehidos propiónicos obtenidos, en sus derivados funcionales, tales como

10 SEP. 1949



75. acetales o tioacetales. Si los compuestos resultante, muestran en su núcleo de naftalina un grupo hidroxilo sustituido se podrá transformar éste en el grupo hidroxilo. Así se podrá hidrolizar un grupo hidroxilo esterificado o eterizado. Los compuestos con grupo hidroxilo libre, alcohólico o fenólico, pueden también tratarse con agentes esterificadores o eterizantes. Así, por ejemplo, pueden obtenerse éteres alquílicos, tales como metílicos, etílicos, propílicos o butílicos, o bien ésteres de ácidos alifáticos o aromáticos, tales como ésteres de ácido acético, propiónico o benzoico.
80. Los productos obtenidos según el procedimiento de la invención han de emplearse como medicamentos o productos intermedios.

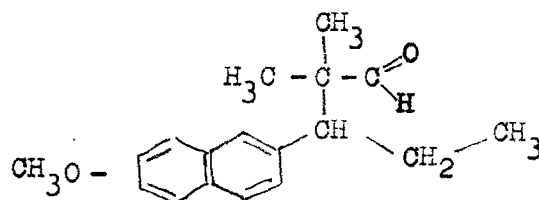
En los siguientes ejemplos se describirá la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico.

90. EJEMPLO 1.

Aldehído β - (6-metoxinaftilo-2) - α, α - dimetilo - β - etilo - propiónico.

de la fórmula

95.



100. 2'25 partes en peso de ácido β - (6-metoxinaftilo-2) - α, α - dimetilo - β - etilo - propiónico se calientan con 2'5 partes vol. de cloruro oxálico y 2'5 partes vol. de benzol sobre el baño María hasta que cese la formación de gas. A continuación se evapora en el vacío hasta secar. Después de extraer el residuo aceitoso por dos veces con 20 partes vol. de benzol y evaporar en el vacío, se hace pasar por la solución
- 100.

- 5189669

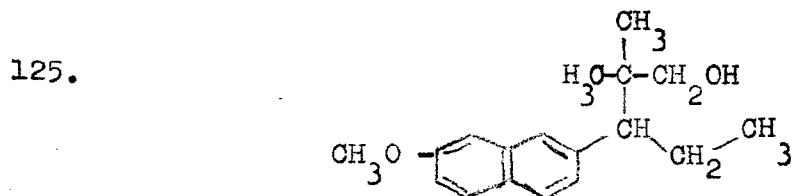


- del cloruro de ácido en 50 partes vol. de xilol, que contiene 1 parte en peso de paladio-carbón animal al 10%, a 90° C., una rápida corriente de hidrógeno. Al cabo de 18 minutos queda terminada la formación de ácido clorhídrico, después de lo cual se separa el catalizador mediante filtración y se evapora en el vacío. Para hidrolizar el cloruro de ácido que no reaccionó, se calienta el residuo con dioxano acuoso brevemente a 80° C. Después de agregar éter, se lava la solución etérica con solución diluida de sosa y agua, se seca y se evapora. Se calienta el residuo aceitoso con 4 partes en peso de reactivo Girard P. con 8'08 partes en peso de ácido acético glacial y 80 partes vol. de metanol, durante una hora al reflujo. A continuación se vierte en agua helada que contiene 6'4 partes en peso de sosa. Se extrae la solución acuosa con éter y luego se adiciona ácido clorhídrico concentrado. De la solución acidulada se puede obtener, mediante extracción con éter, el aldehído β -(6-metoxinaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico, que después de redisolución en metanol, funde a 66-67° C. El semicarbazón funde a 188-189° C.

125. EJEMPLO 2.

Alcohol γ -(6-metoxinaftilo-2)- β, β -dimetilo- γ -etilo-propílico.

de la fórmula



- 1'0. 0'4 partes en peso de aldehído β -(6-metoxinaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico se hidrogenan en 20 partes vol. de metanol, en presencia de 0'05 partes en peso de un catalizador de platino. Después de recristalización en metanol,

el producto de hidrogenación funde a 83-84° C. 90 SEP



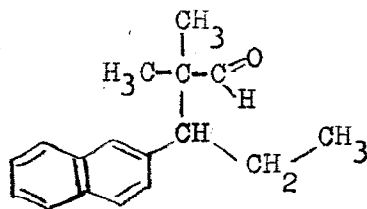
EJEMPLO 3.

- Se introducen a gotas en una solución de 0'19 partes en peso de hidruro de litio-aluminio en 20 partes vol. de éter, agitando en corriente de nitrógeno, una solución de 2'5 partes en peso de éster metílico del ácido β -(6-metoxinaftilo-2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico. Una vez terminada la adición, se remueve todavía durante 25 minutos a la temperatura del ambiente y luego se descompone con agua y 10 partes vol. de ácido sulfúrico 2 veces normal. El residuo de la solución etérica, una vez lavada, secada y evaporada, se recristaliza en metanol. El alcohol γ -(6-metoxinaftilo-2)- β, β -dimetilo- γ -etilo-propílico así obtenido funde a 82-83° C. y es idéntico con el producto obtenido según ejemplo 2.

EJEMPLO 4.

Aldehído β -naftilo-(2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico,

150. de la fórmula



155. 3'6 partes en peso de ácido β -naftilo-(2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico se dejan reposar a la temperatura del ambiente con 4 partes vol. de cloruro oxálico, hasta que cese la formación de gas. Después se calienta brevemente sobre el baño María y se evapora en el vacío. Después de evaporar por dos veces el residuo con 20 partes vol. de benzol cada vez, se disuelve en 50 partes vol. de benzol. Por la solución hirviendo del cloruro de ácido en benzol, se hace pasar hidrógeno, en presencia de 1'5 partes en peso de paladio-
- 160.

189669

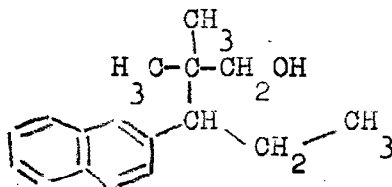


165. carbón animal al 10% ,durante tanto tiempo hasta que haya terminado la formación de ácido clorhídrico. A continuación se separa el catalizador por filtración, se lava ulteriormente con benzol y se evapora en el vacío. El residuo aceitoso se hierve durante una hora al reflujo ,con 4 partes en peso del reactivo Girard P, con 8'08 partes en peso de ácido acético glacial y
170. 80 partes vol. de metanol. Después se vierte sobre hielo y agua que contiene 6'4 partes en peso de sosa y se extrae con éter. A la solución acuosa se adiciona ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. El aldehído β -naftilo-(2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico que resulta después de lavar la solución
175. etérica con solución de bicarbonato sódico y agua, secar y evaporar, destila con 0'25 mm. de presión a 161-162° C.

EJEMPLO 5.

Alcohol δ -naftilo-(2)- β, β -dimetilo- δ -etilo-propílico,

180. de la fórmula



185. A una solución de 0'43 partes en peso de hidrido de litio-aluminio en 30 partes vol. de éter, se introducen a gotas y removiendo 5 partes en peso de éster metílico del ácido β -naftilo-(2)- α, α -dimetilo- β -etilo-propiónico en 50 partes vol. de éter. Una vez terminada la adición, se remueve todavía
190. durante 20 minutos a la temperatura del ambiente, agregando después hielo y ácido sulfúrico 2 veces normal. El residuo de la solución etérica, lavada con agua, secada y evaporada, se destila en el alto vacío. Recristalizado en esencia de petróleo, el alcohol δ -naftilo-(2)- β, β -dimetilo- δ -etilo-propílico así obtenido, funde a 64-65° C.

- 8 1 8 9 6 6 9



10

195.

N O T A

200. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 28 de septiembre de 1948, nº 38.179, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España:

205. "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la naftalina"; caracterizándose por lo siguiente:

210. 1ª.= Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la naftalina, caracterizado porque se transforman ácidos β -naftilo-(2)- α , α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados, por medio de reductores en los correspondientes aldehídos o propanoles naftilo-(2)-propiónicos, y transformando eventualmente éstos en sus derivados funcionales.

215.

220. 2ª.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean como materias primas los ácidos β -(1,2,3,4-tetralilo-2)- α , α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados funcionales.

225. 3ª.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan como materias primas ácidos β -naftilo-(2)- α , α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados funcionales, que contienen en posición "6" del ciclo de la naftalina, un grupo libre o sustituido de hidroxilo fenólico.

4ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se utilizan como materias primas ácidos

- 91 89669 10



230. β -(1,2,3,4-tetraalilo-2)- α, α -dialquilo- β -alquilo-propiónicos, respectivamente sus derivados funcionales, que contienen en posición "6" un grupo de hidroxilo fenólico, libre o sustituido.

235. 5^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque se reducen halogenuros de ácido naftilopropiónico mediante hidrógeno catalíticamente activado obteniendo aldehídos o propanoles naftilo-(2)-propiónicos.

6^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque se reducen ácidos naftilopropiónicos, con halogenuros anhídridos o sus ésteres por medio de hidrido de litio-aluminio para obtener naftilo-(2)-propanoles.

240. 7^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque se transforman compuestos obtenidos, que tienen un grupo hidroxilo libre, en sus ésteres o éteres.

245. 8^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 7^a, caracterizándose porque se transforman compuestos obtenidos, que tienen un grupo hidroxilo sustituido, en los oxicompuestos libres.

250. 9^a.= Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la naftalina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 10 de septiembre de 1949.

C I B A. Société Anonyme.

Por  