

24 MAY



Nº 368.572

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE C K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL

2-(6'-METOXI-2'-NAFTIL)PROPANAL"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 747.071 del 24-7-68



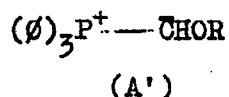
1 para dar el 6-metoxi-2/2'-(1'-alcoxi, fenoxi o fenoxipropen-
nil sustituido)naftaleno (II). Esta reacción se efectúa
utilizando aproximadamente cantidades equimoleculares del
iluro de fosfonio y de 6-metoxi-2-acetilnaftaleno. Disol-
5 ventes orgánicos adecuados como medio de reacción incluyen
hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, etc;
éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano,
monoglisma, diglisma, etc, y mezclas de los mismos. Se
puede usar cualquier disolvente orgánico como medio de
10 reacción siempre y cuando sea inerte a la misma. Cuando
se prepara el iluro de fosfonio (A) "in situ", se puede
introducir la cetona (I) como disolución, usando el mismo
disolvente o un disolvente diferente, pero que sea miscible
con el usado para la preparación del iluro. La reacción se
15 completa generalmente entre aproximadamente 0,5 horas y
aproximadamente 48 horas, dependiendo de factores tales
como la temperatura y la reactividad del iluro y del alde-
hido. La temperatura de reacción puede variar entre apro-
ximadamente -80°C y la temperatura de reflujo de la mezcla
20 de reacción. La temperatura de reacción no es crítica y ge-
neralmente es preferible operar a una temperatura compren-
dida entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente.
Para resultados óptimos es importante que la reacción se
efectúe bajo condiciones tan anhidras como sea posible, y
25 bajo una atmósfera inerte libre de oxígeno tal como nitró-
geno, argón y similares.

Por tratamiento del compuesto intermedio (II) con
un ácido orgánico o inorgánico se obtiene el aldehído (III).
Esta reacción se efectúa preferentemente empleando un ácido
30 mineral fuerte, tal como ácido sulfúrico, en un disolvente



1 orgánico acuoso tal como dioxano, diglima, tetrahidrofurano,
etc, a una temperatura elevada tal como la temperatura de
reflujo de la mezcla de reacción. Otros ácidos que pueden
usarse son: ácido perclórico, ácido metansulfónico, ácido
5 p-toluensulfónico, y ácido clorhídrico. La temperatura no
es crítica pero se prefiere trabajar a temperatura ambien
te o superior para que la reacción sea completa dentro de
un tiempo razonable. La concentración del ácido no es crí
tica pero generalmente se usa de 0,3% a 2% v/v.

10 Los iluros de fosfonio de fórmula A que pueden
también ilustrarse como sigue :



15 en donde R es como se definió anteriormente, pueden pre
pararse por reacción de un haluro de trifenilfosfonio,
v-g., el bromuro o cloruro con un reactivo capaz de des
plazar haluros de hidrogeno, tal como alquil y aril-litio,
amidas alcalinas, etc. Los haluros de trifenilfosfonio
pueden prepararse por métodos conocidos tales como por
20 reacción de trifenilfosfina con el haluro orgánico apro
piado. Procedimientos adecuados para preparar los iluros
de fosfonio están descritos por A. W. Johnson, "Ylid
Chemistry", Academic Press Inc., New York (1966) y en las
Patentes Norteamericanas 3.078.256 y 3.130.219.

25 Por tratamiento del aldehido (III) con un agente
oxidante tal como trióxido de cromo en un disolvente or
gánico inerte a la reacción se obtiene el ácido (IV).

30 Alternativamente se somete el aldehido (III) a re
ducción por tratamiento con hidruro de boro y sodio, hidru
ro de litio y aluminio o diborano, para dar el alcohol (V).

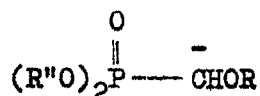


1971

1 Los compuestos de la fórmula II anterior pueden prepararse también por reacción del 6-metoxi-2-acetilnaftaleno con un iluro de sulfonio del tipo:



5 o un carbanión de la fórmula:



10 en donde R' y R'' representan alquilo inferior o fenilo y R es como se definió anteriormente. Los iluros de sulfonio se preparan por reacción de un sulfuro de dialquilo con un halometil éter (X-CH₂-OR; X es cloro o bromo y R es como se definió anteriormente), para dar $\text{R}'_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{OR}/\text{X}^-$ el cual se convierte en el iluro por reacción con una base fuerte tal como fenil-litio, butil-litio, etc. El carbanión se produce por la acción de sodio o potasio sobre el fosfonato correspondiente obtenido por reacción de trialcóxifosfina con un halometil éter (X-CH₂-OR). Ver A. W. Johnson, "Ylid Chemistry", Academic Press Inc., New York, pág. 203 y las siguientes (1966).

15 Los compuestos de formulas III, IV y V son agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos, útiles en terapéutica. Así estos compuestos son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias de la piel, huesos y músculos y dolor asociado con ellas, tal como dermatitis de contacto, bursitis, artritis, prurito y similares. Pueden administrarse y usarse en la misma forma que fenilbutazona. Por ejemplo pueden administrarse oralmente a animales tales como gatos, perros, caballos, etc, para el tratamiento de trastornos artríticos y músculo-esqueléticos dolorosos.

20

25

30



1 El término "alquilo inferior" como se usa aquí se
refiere a hidrocarburos alifáticos saturados de cadena
lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono tales como
metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. El término "fe-
5 nilo sustituido" como se usa aquí se refiere a un fenilo
sustituido del tipo de alquilfenilo (inferior), halofenilo,
nitrofenilo, alcoxifenilo (inferior), etc.

Los siguientes Ejemplos se dan para ilustrar la
presente invención.

10 EJEMPLO 1

A.- Una mezcla de 5 g. de trifenilfosfina, 1,5
equivalentes de cloruro de metoximetilo y 200 ml. de éter
se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La
mezcla reaccionante se enfría y el cloruro de metoximetil-
15 trifenilfosfonio precipitado se filtra.

B.- Dos gramos del cloruro de metoximetiltrifenil-
fosfonio de la Parte A se agitan bajo nitrógeno con una
solución etérea de 1,1 equivalentes de fenil-litio, que
se agrega a aproximadamente 0°C. Se agrega rápidamente 1
20 equivalente de 6-metoxi-2-acetilnaftaleno en benceno, man-
teniendo la temperatura a aproximadamente 0°C. Se deja que
la mezcla reaccionante tome la temperatura ambiente y se
agrega metanol hasta obtener una solución francamente cla-
ra. Se lava entonces la solución con agua, se seca sobre
25 sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El residuo
se disuelve en acetato de etilo caliente, se agrega un
volumen igual de hexano caliente, se enfría, se filtra
para eliminar el óxido de trifenilfosfina, y se evapora
el filtrado. El residuo se disuelve en acetato de etilo
30 caliente se agrega un volumen igual de hexano caliente, se



1 enfria, filtra y el filtrado se evapora, para dar 2- $\sqrt{2}$ '-(1'-metoxipropenil)-6-metoxinaftaleno (II; R es metilo).

5 C.- Se disuelven 3 g. de 2- $\sqrt{2}$ '-(1'-metoxipropenil)-6-metoxinaftaleno en 60 ml. de dioxano y 20 ml. de agua que contienen 0,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfria, se vierte sobre 100 ml. de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora, para dar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal (III) que se recristaliza en acetato de etilo:hexano.

EJEMPLO 2

15 Se enfria una solución de 2 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal en 20 ml. de tetrahidrofurano anhidro en un baño de hielo seco:acetona, a -75°C, y se trata con una solución previamente enfriada de 0,6 g. de hidruro de litio y aluminio en 20 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Después de mantener la mezcla reaccionante a -75°C durante 20 una hora y a temperatura ambiente durante 30 minutos se vierte en agua helada y se extrae varias veces con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con ácido clorhídrico diluido y después con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad al 25 vacío. El residuo se cristaliza en acetona:hexano para dar 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanol.

EJEMPLO 3

30 A una solución agitada de 1 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal en 10 ml. de acetona enfriada a 0°C se le agrega bajo nitrógeno la cantidad teórica de una



1 solución de ácido crómico 8N (preparada por mezcla de 26 g.
de trióxido de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico concen-
2 trado y dilución con agua a 100 ml.). La mezcla se agita
3 durante 5 minutos a 0-5°C y se diluye con agua. Se filtra
4 el sólido formado, se lava con agua y se seca a vacío,
5 para dar el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico, que
6 puede purificarse adicionalmente por recristalización en
7 metanol acuoso.

EJEMPLO 4

10 A.- Se repite el procedimiento del Ejemplo 1-A
usando una cantidad equivalente de (1) cloruro de fenoxi-
11 metilo, (2) cloruro de p-metoxifenoximetilo, (3) cloruro
de p-nitrofenoximetilo, (4) cloruro de etoximetilo y (5)
12 cloruro de n-propoximetilo en lugar del cloruro de metoxi-
13 metilo, para dar respectivamente:

- 14 (1) cloruro de fenoximetiltrifenilfosfonio,
15 (2) cloruro de p-metoxifenoximetiltrifenilfosfonio,
16 (3) cloruro de p-nitrofenoximetiltrifenilfosfonio,
17 (4) cloruro de etoximetiltrifenilfosfonio, y
18 (5) cloruro de n-propoximetiltrifenilfosfonio.

19 B.- Los cloruros de trifenilfosfonio anteriores
se hacen reaccionar con fenil-litio para dar el iluro de
20 fosfonio correspondiente, que se trata con 6-metoxi-2-
acetilnaftaleno de acuerdo con el procedimiento del Ejem-
21 plo 1-B para dar respectivamente:

- 22 (1) 2- \int 2'-(1'-fenoxipropenil) \int -6-metoxinaftaleno (II; R
es fenilo),
23 (2) 2- \int 2'-(1'-p-metoxifenoxipropenil) \int -6-metoxinaftaleno
(II; R es p-metoxifenilo),
24 (3) 2- \int 2'-(1'-p-nitrofenoxipropenil) \int -6-metoxinaftaleno
25

30



1971

- 1 (II; R es p-nitrofenilo),
(4) 2-[2'-(1'-etoxipropenil)]-6-metoxinaftaleno (II; R
es etilo), y
(5) 2-[2'-(1'-n-propoxipropenil)]-6-metoxinaftaleno, cada
5 uno de los cuales se trata con ácido de acuerdo con el pro
cedimiento del Ejemplo 1-C para dar 2-(6'-metoxi-2'-naftil)-
propanal.

Otros cloruros de fenoximetilo sustituidos que pue
den usarse en el proceso anterior (4A) son: cloruro de
10 4-t-octilfenoximetilo, cloruro de 2-metoxifenoximetilo,
cloruro de 4-bromofenoximetilo, cloruro de 2-clorofenoxi-
metilo, cloruro de 3-clorofenoximetilo, cloruro de 4-cloro
fenoximetilo, cloruro de 2,4-diclorofenoximetilo, cloruro
de 4-metilfenoximetilo, cloruro de 2,5-diclorofenoximetri-
15 lo, cloruro de 2,6-diclorofenoximetilo, cloruro de 2,3,4-
triclorofenoximetilo, cloruro de 4-cloro-2-metilfenoximetilo,
cloruro de 3,5-dimetil-4-clorofenoximetilo, cloruro de 3-
nitro-4-clorofenoximetilo, y cloruro de 3-metoxi-4-cloro-
fenoximetilo, para dar el cloruro de fenoximetiltrifenil-
20 fosfonio sustituido correspondiente.

EJEMPLO 5

Se agrega una solución de 1 g. de borohidruro de
sodio en 3 ml. de agua a una solución enfriada en hielo
de 2 g. de 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal en 120 ml. de
25 metanol, y la mezcla se deja reposar a temperatura am-
biente durante 16 horas. Se descompone el exceso de reac-
tivo por la adición de ácido acético, y la solución se con-
centra entonces a vacío a un volumen pequeño, y se diluye
con agua. El producto se extrae con acetato de etilo y los
30 extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan para

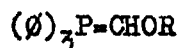


1 dar 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanol.

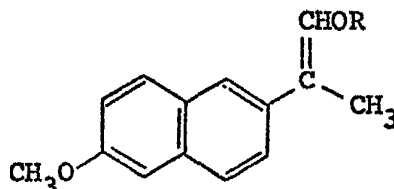
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para preparar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal, que consiste en hacer reaccionar el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno con un iluro de fosfonio de la fórmula:



10 en un disolvente orgánico inerte para obtener un compuesto de la fórmula:



15 done R es alquilo inferior, fenilo o fenilo sustituido y ϕ es fenilo, y tratar este compuesto con un ácido fuerte mineral u orgánico, en un disolvente orgánico.

20 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior donde R es metilo.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores que incluye el paso de tratar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal con un agente oxidante para obtener el ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

25 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior en que el agente oxidante es el trióxido de cromo.

30 5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 que incluye el paso de tratar el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanal con un agente reductor para ob-



1971

1 tener el 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propanol.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior en que el agente reductor es hidruro de boro y sodio, hidruro de litio y aluminio o diborano.

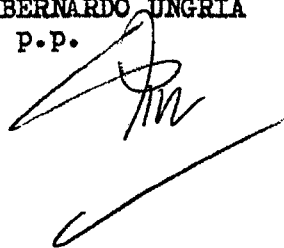
5 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL 2-(6'-METOXI-2'-NAFTIL)-PROPANAL".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Junio de 1969

BERNARDO JUNGRIA

P.P.

15 

20

25

30