

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
COMISION DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dpto. INFORMACION TECNOLOGICA
Panamá, V. MAGRID-16 Tel. (91) 458 22 00

15 MAR 1971



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE C B

369.368

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
ACIDO 2-(6'- METOXINAFT-2'-IL) PROPIO
NICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 748.603 del 30-7-1968



1904

1

La presente invención se refiere al método para preparar nuevos compuestos, los cuales son útiles como intermedios en métodos mejorados para la producción de ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico y los correspondientes ácidos 5'-halo propiónicos.

5

Más particularmente, el método de la presente invención para preparar los compuestos, ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico y ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, así como los nuevos compuestos intermedios en la obtención de los mismos se puede ilustrar por el esquema de reacciones siguientes, donde X es halógeno, (flor, cloro, bromo o yodo) e Y es hidrógeno o X:

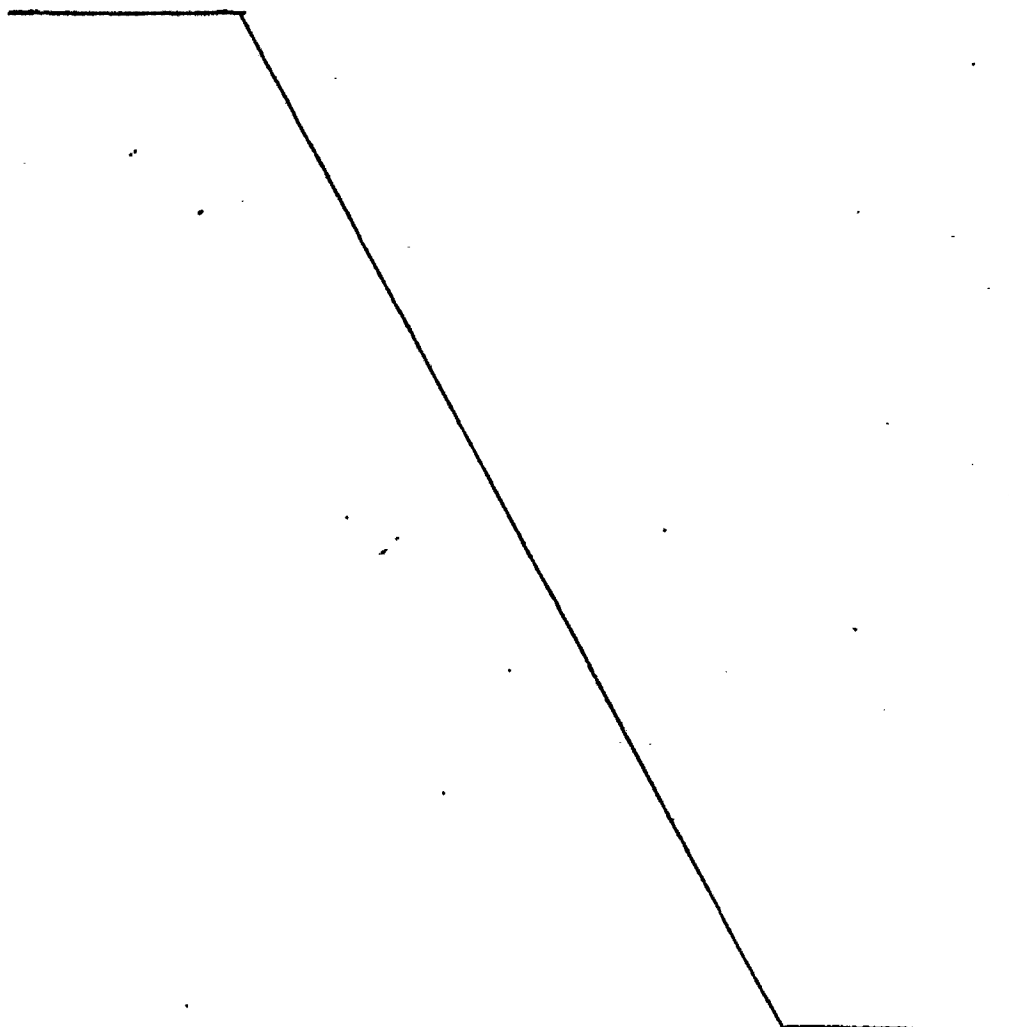
10

15

20

25

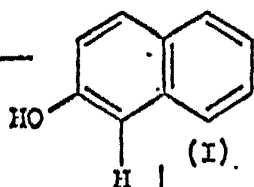
30



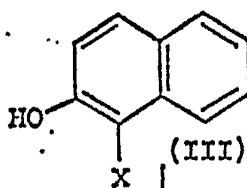


1969

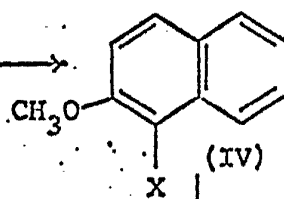
1



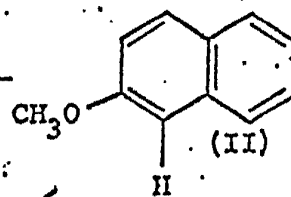
5



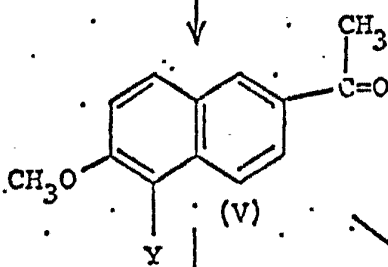
10



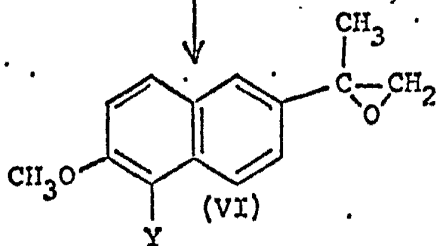
15



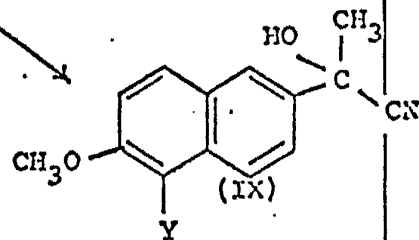
20



25



30





1969

1

5

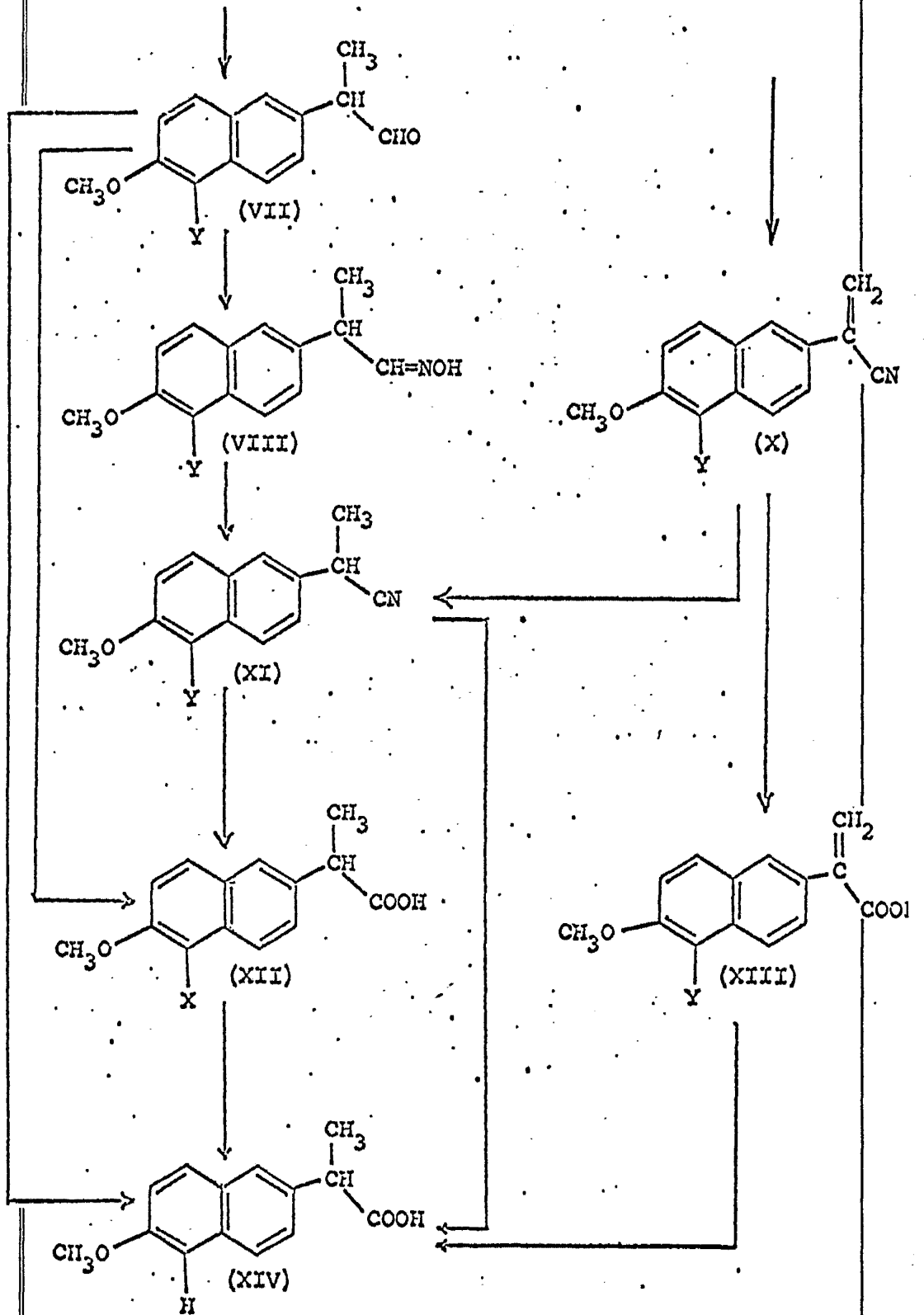
10

15

20

25

30





1964

1 El ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico
y los correspondientes compuestos 5'-halogenados son útiles
como agentes con actividades anti-inflamatoria, analgésica,
antipirética, y antiprurítica como se describió en nuestra
5 solicitud de Patente copendiente Expediente No. pre-

sentada el Los ácidos pueden usarse
en la misma forma como se usan la aspirina y la fenilbuta-
zona.

10 La forma preferida de administración oral es-
tablece el uso de un régimen de dosis diaria adecuada que puede
ajustarse de acuerdo con el grado de padecimiento. General-
mente se emplea una dosis diaria de 0,1 mg. a 20 mg. del
compuesto activo por kilogramo de peso corporal. La mayoría
de los padecimientos responden al tratamiento que comprende
15 una dosis del orden de 1 mg. a 5 mg. por kilogramo de peso
corporal por día. Para dicha administración oral, se prepa-
ra una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable,
por la incorporación de cualquiera de los excipientes emplea-
dos normalmente. Estas composiciones tienen la forma de so-
20 luciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, pol-
vos, formulaciones de acción prolongada, etc.

Referente al diagrama anterior, los compues-
tos intermedios y finales de esta invención pueden ser deri-
vados del comunmente conocido 2-hidroxinaftaleno (β -naftol)
25 de Fórmula I.

Haciendo reaccionar el 2-hidroxinaftaleno de
Fórmula I con metanol en presencia de ácido sulfúrico con-
centrado a la temperatura de reflujo se forma, por ejemplo,
el 2-metoxinaftaleno. Este éter puede separarse de la capa
30 metanólica de la mezcla reaccionante por los métodos conven-



1 cionales para dar el 2-metoxinaftaleno, un compuesto conoci-
do.

5 El 2-metoxinaftaleno de Fórmula II o el 2-hi-
droxinaftaleno de Fórmula I se halogenan para introducir un
grupo halógeno (yodo, bromo, cloro o fluor), de preferencia
fluor, bromo o cloro en la posición C-1 del núcleo naftaleno.
La reacción de sustitución puede llevarse a cabo por cual-
quier técnica convencional adecuada para el sistema del naf-
taleno. Por ejemplo, la sustitución con yodo, bromo o cloro
10 puede efectuarse por el procedimiento descrito en Ber. 21,
891 (1888). La fluoración puede lograrse por el procedimien-
to descrito en J. Org. Chem. 33, 2469 (1968) sustituyendo la
estrona por cantidades equivalentes de 2-hidroxinaftaleno
(Fórmula I).

15 De preferencia, la yodación, bromación o clo-
ración se efectúan con el halógeno en un disolvente orgáni-
co inerte, haciendo reaccionar los compuestos naftalénicos
con un equivalente del halógeno a temperaturas que propor-
cionen una reacción eficiente y efectiva. Es mejor efectuar
20 la reacción en presencia de un catalizador adecuado, aun-
que la halogenación selectiva en la posición C-1 se lleva a
cabo muy bien sin catalizador. Los disolventes orgánicos
adecuados incluyen los aromáticos sustituidos tales como ni-
trobenceno, y los aromáticos halogenados incluyen monoclo-
25 robenceno, los diclorobencenos, etc; hidrocarburos alifáti-
cos líquidos que tienen por lo menos 8 carbonos, hidrocarburo-
s alifáticos clorados tales como cloruro de metileno, te-
tracloruro de carbono, pentacloroetileno, etc. alcoholes
inferiores tales como etanol, butanol, etc, éteres que tie-
30 nen hasta 6 átomos de carbono tales como el éter dietílico

1 y ácidos carboxílicos alifáticos como ácido acético, ácido
fórmico, etc. Los disolventes preferidos son los ácidos car-
boxílicos tales como ácido acético o hidrocarburos halogena-
dos líquidos tales como cloruro de metileno, monoclorobence-
5 no, etc. El halógeno se agrega directamente en forma de so-
lución en uno de los componentes líquidos del sistema. Los
catalizadores promotores de esta reacción son los habituales
y bien conocidos en este campo. A menudo se obtienen mayo-
res rendimientos si la reacción se efectúa en presencia de
10 ácidos carboxílicos alifáticos inferiores tal como el ácido
fórmico, ácido acético, etc. La presencia de una pequeña
cantidad de yodo ayuda a iniciar la reacción con bromo y yo-
do. Las sales de hierro tales como el cloruro férrico pro-
mueven también la reacción y aumentan el rendimiento de los
15 productos α -halogenados.

Los compuestos de Fórmula IV (donde X es un
yodo, bromo, o cloro) pueden, alternativamente, producirse
primero por halogenación del 2-hidroxinaftaleno y después
por formación del grupo metoxi. La halogenación se puede lle-
20 var a cabo como se describió anteriormente para introducir
grupos halógeno, de preferencia un fluor, cloro o bromo en
la posición 1 del núcleo naftaleno, dando el 1-halo-2-hidro-
xinaftaleno de Fórmula III.

25 El 2-hidroxi compuesto de fórmula III se me-
tila después con sulfato de dimetilo en un álcali diluido,
por ejemplo, para formar el 1-halo-2-metoxinaftaleno de Fór-
mula IV.

30 De estas rutas alternativas de los compuestos
de Fórmula I a los compuestos de Fórmula IV, se prefiere
primero la secuencia de los pasos de la metilación del gru-



1 po 2-hidroxi seguida de halogenación, puesto que esto per-
mite el uso de reacciones simples y más eficientes y reac-
tivos menos caros.

5 La fluoración se puede lograr por nitración
del 2-hidroxinaftaleno (Fórmula I) con un equivalente de
ácido nítrico en un disolvente orgánico inerte para formar
el 1-nitro-2-hidroxinaftaleno, haciendo reaccionar éste con
sulfato de dimetilo en álcali diluido se forma el 1-nitro-
2-metoxinaftaleno, hidrogenado el éter metílico sobre ni-
10 quel Raney por ejemplo, se forma el 1-amino-2-metoxi-nafta-
leno, diazotando éste con ácido fluorobórico acuoso da el
fluoroborato de 1-diazonio y por descomposición térmica en
presencia de polvo de cobre se obtiene el 1-fluoro-2-meto-
xinaftaleno (Fórmula IV).

15 El 6-metoxi-2-acetilnaftaleno y los corres-
pondientes compuestos 5-halogenados de Fórmula V se prepa-
ran a partir del 2-metoxinaftaleno de Fórmula II o del 1-ha-
lo-2-metoxinaftaleno de Fórmula IV con cloruro de acetilo
o anhídrido acético por una reacción de Friedel-Crafts en un
20 disolvente orgánico inerte.

25 Cuando se usa el 2-metoxinaftaleno de Fórmu-
la II como material de partida, es muy importante la sele-
cción del disolvente para formar de preferencia el 6-metoxi-
2-acetilnaftaleno. Se ha encontrado que es satisfactorio lle-
var a cabo la reacción en un sistema disolvente de nitroben-
ceno. Sin embargo, el nitrobencono es un disolvente caro,
y los rendimientos obtenidos con éste son considerablemente
inferiores a los que pueden obtenerse por procedimientos
operables con el 1-halo-2-metoxinaftaleno como material de
30 partida. La separación del producto intermedio a partir del



1964

1 nitrobenceno es tambien algo difícil.

Por lo tanto, el material de partida preferido es el 1-halo-metoxinaftaleno de Fórmula IV ya que se obtienen altos rendimientos del correspondiente 5-halo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno de Fórmula V en disolventes orgánicos inertes convencionales sin necesidad de usar un disolvente especial tal como el nitrobenceno. En la última reacción, los disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos clorados tales como el dicloroetileno, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroforno, tetracloroetileno, etc.

El catalizador preferido es el tricloruro de aluminio aunque se pueden usar otros catalizadores de Friedel-Crafts tales como los ácidos de Lewis. Ejemplos de catalizadores apropiados son el cloruro férrico, cloruro estánico, tricloruro de boro, cloruro de zinc, cloruro de zirconio, fluoruro de hidrógeno, ácido sulfúrico concentrado (96%), pentóxido de fósforo, ácido fosfórico, etc. La reacción se efectúa a temperatura de 0-100°C y, dependiendo de la temperatura, se requieren hasta 10 horas para terminar la reacción. Cuando se usa un catalizador de tricloruro de aluminio, es preferible efectuar la reacción a la temperatura de 0 a 30°C durante aproximadamente de media a dos horas.

Después de formarse el producto en las mezclas reaccionantes en los dos procesos anteriores, la capa orgánica que contiene el producto se lava, se concentra y el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno o su correspondiente compuesto 5-halogenado se cristaliza, se lava, recrystaliza, se lava y se seca para dar el compuesto acetilado de Fórmula V



1 donde Y es hidrógeno o halógeno, dependiendo de su precursor.

En el proceso anterior, el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno o el 5-halo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno (Fórmula V) se hace reaccionar con metiluro de dimetilsulfonio o metiluro de dimetiloxosulfonio en un disolvente inerte para formar el respectivo 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido de Fórmula VI. El metiluro de dimetilsulfonio o dimetil oxosulfonio se prepara in situ mezclando el haluro de trimetilsulfonio o trimetilsufoxonio (cloruro, bromuro o yoduro) con un exceso (relación molar mayor que 1:1) de una base fuerte en el sistema del disolvente. Después se agrega el compuesto acetilado (Fórmula V) disuelto en un disolvente.

15 Los haluros de trimetilsulfonio son compuestos conocidos y pueden prepararse como fue descrito por H.J Emeleus et al, J. Chem. Soc. 1126 (1946) y R. Kuhn et al, Ann. 611,117 (1958). Por ejemplo, el sulfuro de dimetilo y el haluro de metilo se pueden hacer reaccionar cuantitativamente en un disolvente apropiado para formar el yoduro de trimetilsulfonio, el cual se separa como una pasta sólida. Después de un tiempo apropiado, por ejemplo 24 horas, éste se puede coleccionar, cristalizar en etanol y lavar con éter.

25 También se puede preparar in situ; el haluro de metilo se puede agregar al sulfuro de dimetilo en un disolvente adecuado tal como el sulfóxido de dimetilo, y la mezcla se agita a 15-20°C durante 4 horas. El producto, enfriado a temperatura de 10 a 15°C, puede mezclarse entonces con los reactivos y disolventes de acuerdo con el procedimiento anterior. Los haluros preferidos son el bromuro y el 30 cloruro.



1968

1 El haluro de trimetilsulfoxonio es también
un compuesto conocido y puede prepararse por el procedimien-
to de R. Kuhn et al, Ann, 611,117 (1958). El sulfóxido de
dimetilo por reflujo prolongado (muchos días) con un haluro
5 de metilo tal como el cloruro, bromuro o yoduro forma este
reactivo, y se usa en la misma forma como se usa el haluro
de trimetilsulfonio.

Se pueden usar como una base fuerte, los alcó-
xidos de metales alcalinos tales como el metóxido, etóxido,
10 propóxido, n-butóxido, isobutóxido y t-butóxido de sodio o
potasio (de preferencia alcóxidos de sodio) o también se
puede usar el metilsulfinilmetiluro de sodio. Todos estos
compuestos son conocidos. El último compuesto mencionado se
forma por reacción del hidruro de sodio en polvo con un ex-
15 ceso de sulfóxido de dimetilo y enfriando la mezcla reaccio-
nante.

Se puede usar cualquier disolvente orgánico
inerte convencional para los reactivos. Un disolvente par-
ticularmente ventajoso es una mezcla de sulfóxido de dime-
20 tilo y tetrahidrofurano en una relación de volumen de 1-10:1.

La reacción se puede llevar a cabo a una tem-
peratura de aproximadamente 0 a 50°C y de preferencia de
10 a 15°C hasta que se forma el producto; de preferencia,
se termina por lo menos 5 minutos después de la adición de
25 la cetona de Fórmula V a la mezcla reaccionante. La reacción
(así como la preparación del agente de metilación) debe lle-
varse a cabo en una atmósfera inerte tal como la de nitróge-
no.

30 El 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido o
el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido pueden



1 separarse, por ejemplo, diluyendo la mezcla reaccionante con
agua y filtrando el propilenóxido precipitado en la mezcla.
Es preferible lavar y secar en preparación para el siguien-
te paso.

5 El 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido o
el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido (Fórmula
VI) pueden convertirse en 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propio-
naldehído o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído
10 todos se indican por los términos "conversión". El propi-
len óxido se puede convertir en el aldehído por calentamien-
to en ausencia de catalizador a una temperatura suficiente
para efectuar la conversión en el propionaldehído, esto es,
por encima de 220°C, ya sea con o sin un disolvente orgáni-
co inerte. El propilen óxido, cuando es calentado (fundido
15 sin solvente) a una temperatura suficiente para efectuar la
conversión (por encima de 120°C y de preferencia de 120 a
140°C) en presencia de un ácido de Lewis se forma el aldehído.
En un sistema de disolvente orgánico inerte en presen-
20 cia de un ácido de Lewis, temperaturas inferiores son efec-
tivas; por ejemplo, el aldehído se forma a temperaturas de
0 a 30°C, de preferencia de 5 a 10°C. Las reacciones se
efectúan en una atmósfera inerte tal como la de nitrógeno.

25 Ejemplos de ácidos de Lewis apropiados in-
cluyen: eterato de trifluoruro de boro, trifluoruro de boro,
triclóruo de boro, clóruo de aluminio, clóruo de zinc,
clóruo estánico, etc, siendo el preferido el eterato de
trifluoruro de boro. Un disolvente orgánico inerte adecuado
es el tetrahidrofurano.

30 El 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído o



1 el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido pueden
separarse de la mezcla reaccionante por técnicas convencio-
nales. Sin embargo, la separación no es necesaria puesto
que la mezcla reaccionante puede concentrarse para obtener
5 una forma utilizable en el siguiente paso del proceso por
destilación bajo presión reducida, de preferencia después
de agregar una base tal como la piridina.

El 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido o
el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido (Fórmu-
10 la VII) pueden hacerse reaccionar con clorhidrato de hidro-
xilamina en un disolvente inerte para formar la 2-(6'-meto-
xinaft-2'-il) propionaldoxima o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-
2'-il) propionaldoxima (Fórmula VIII) de acuerdo con uno de
los procesos de esta invención. El clorhidrato de hidroxila-
15 lamina es un reactivo conocido. De preferencia el medio de
reacción contiene un catalizador básico. Un sistema disol-
vente preferido es una mezcla de agua y piridina. El clorhi-
drato de hidroxilamina se puede agregar a la mezcla reaccio-
nante como una solución acuosa. Debe usarse por lo menos un
20 ligero exceso de clorhidrato de hidroxilamina.

La reacción puede llevarse a cabo a una tem-
peratura de 20 a 100°C, prefiriéndose las temperaturas ba-
jas para disminuir las reacciones secundarias. Puesto que
la reacción es exotérmica, las temperaturas de la mezcla
25 reaccionante pueden llegar a 40°C y más altas, a menos que
se someta a enfriamiento. La reacción se continúa hasta que
se forma la aldoxima y puesto que la reacción es muy rápida,
no se requiere que sea mantenida más que algunos minutos.

La aldoxima se separa de la mezcla reaccio-
30 nante. Por ejemplo, la mezcla reaccionante puede diluirse



1069

1 con agua y extraerse con un disolvente orgánico inerte, no
miscible con el agua tal como el cloruro de metileno, otros
hidrocarburos clorados o bromados líquidos, etc. Se prefie-
ren los disolventes clorados tales como el cloruro de metile
5 no. El disolvente de la extracción [conteniendo la 2-(6'-me-
toxinaft-2'-il) propionaldoxima o el correspondiente 5'-ha-
logenado] se puede concentrar para utilizarse en el siguien-
te paso. La aldoxima se puede separar por cristalización,
lavado y secado. Sin embargo, no se requiere la separación,
10 siendo el concentrado extraído completamente satisfactorio
para el siguiente paso del proceso.

La 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima o
la 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima (Fórmula
VIII) se deshidrata por calentamiento a una temperatura su-
15 ficiente para efectuar la deshidratación, usualmente de 100
a 200°C y de preferencia a aproximadamente 120°C o arriba pa-
ra formar el respectivo 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitri-
lo o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo (Fórmu-
la XI). Cuando la reacción se lleva a cabo sin disolvente o
20 en un disolvente orgánico inerte neutro, el propionitrilo
puede separarse y purificarse por técnicas convencionales.
El propionitrilo puede hidrolizarse al correspondiente áci-
do por el método usual con un ácido o base fuertes.

De preferencia la deshidratación y la hidró-
25 lisis se llevan a cabo en un solo paso calentando la oxima a
temperaturas de 100 a 200°C, preferentemente a alrededor de
120°C en un medio alcalino o ácido fuertes. Por ejemplo,
la hidrólisis se puede efectuar en una solución alcohólica
de un hidróxido de metal alcalino para formar una sal de me-
30 tal alcalino; la acidificación permite obtener el ácido car-



1 boxílico.

Los reactivos alcalinos adecuados para la hidrólisis incluyen los hidróxidos de sodio y de potasio, etc, en soluciones acuosas de alcoholes incluyendo metanol, etanol, propanol, isopropanol, t-butanol, etilenglicol, metoxietanol, etc. prefiriéndose los alcoholes de alto punto de ebullición. Es preferible llevar a cabo la hidrólisis en una solución de hidróxido de potasio en etilenglicol acuoso. Para la hidrólisis, la mezcla reaccionante se calienta hasta que se forma el producto, de preferencia a 125°C.

10

La mezcla reaccionante se purifica entonces y se acidifica para formar el ácido carboxílico que puede separarse y purificarse por técnicas convencionales. La mezcla reaccionante puede vertirse en agua y extraerse con cloruro de metileno, por ejemplo, para separar impurezas solubles en ella contenidas; la capa acuosa puede diluirse con acetona, acidificarse con un ácido apropiado tal como el ácido clorhídrico y calentar para destilar la acetona de la solución; tanto el ácido carboxílico que precipita como la acetona se eliminan para dar el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XIV) o el ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XII), dependiendo de la respectiva propionaldoxima usada.

15

20

25

Alternativamente, la hidrólisis (o deshidratación -hidrólisis) se puede efectuar en una solución acuosa de un ácido mineral fuerte tal como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, etc., de preferencia, conteniendo también un ácido carboxílico que tenga de 1 a 3 carbonos, estando presente el último en la mezcla reaccionante en concentraciones suficientes para incrementar la

30



1 solubilidad de la aldoxima de Fórmula VIII o nitrilo de Fórmula XI. Calentando la aldoxima entre los 100 y 200°C, de preferencia a aproximadamente 120°C por encima tienen lugar
5 ambas reacciones, la deshidratación y la hidrólisis, dando el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XIV) o el ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XII) dependiendo de si el grupo en la posición 5' es hidrógeno o halógeno. El ácido puede separarse según los métodos convencionales.

10 Alternativamente el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído de fórmula VII, se pueden oxidar directamente al correspondiente ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XIV) o al ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula XII), respectivamente, con una solución de ácido
15 crómico. Esta oxidación se lleva a cabo en una mezcla de acetona y una solución acuosa de ácido crómico que tiene una normalidad de 6 a 10 y de preferencia de aproximadamente 8, con enfriamiento (la temperatura de reacción es de
20 -20 a 30°C, de preferencia de -5 a 10°C). La solución de ácido crómico se puede preparar con agua, trióxido de cromo y ácido sulfúrico por procedimientos conocidos. El producto de ácido propiónico se puede separar diluyendo la mezcla
25 reaccionante con agua, separando los sólidos precipitados, y lavándolos y secándolos para dar el ácido respectivo.

La presencia del grupo 5'-halógeno incrementa enormemente el rendimiento de oxidación al derivado de ácido propiónico deseado sobre el obtenido con el correspondiente 5'-hidrógeno aldehído (donde Y=X). El incremento
30 en rendimiento es por lo menos de un 20%. Por lo tanto, las



1969

1 reacciones preferidas a través de este proceso siguen el
diagrama anterior donde Y=X, que es un grupo halógeno tal
como un fluor, cloro, bromo o yodo.

5 El ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propi-
niónico de Fórmula XII se puede deshalogenar para dar el
ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico de Fórmula XIV por
cualquier procedimiento de deshalogenación convencional el
cual no interferirá con los otros grupos funcionales del
compuesto. Un procedimiento particularmente adecuado consis-
10 te en hacer reaccionar el compuesto 5'-halogenado de Fórmu-
la XII (Y=X=halógeno) con una mezcla de metilato de magne-
sio y trietilamina en metanol. Por ejemplo, se prepara una
mezcla de magnesio en polvo, metanol, y un exceso de trie-
tilamina bajo una atmósfera inerte tal como la de nitrógeno
15 y manteniendo estas condiciones, se agrega a ella una solu-
ción metanólica del ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)
propiónico. Cuando se termina la reacción, por ejemplo des-
pués de calentar a reflujo una hora, se puede agregar a la
mezcla reaccionante ácido clorhídrico para disolver todo
20 el magnesio restante. El derivado de ácido propiónico (Fór-
mula XIV) se puede separar por procedimientos convenciona-
les. Por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede vertir en
agua y extraer con un solvente adecuado tal como el cloruro
de metileno. La capa orgánica se puede separar, lavar con
25 agua, y el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico (Fórmula
XIV) se puede cristalizar.

El ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico
y sus correspondientes ácidos 5'-halogenados tienen un car-
bón asimétrico y se obtienen como una mezcla de isómeros
30 ópticos. Estos isómeros pueden separarse preparando las sa-



1 les de los ácidos con un alcaloide o un agente de resolución
similar tal como la cinchonidina, y separar los productos
por cristalización fraccionada, siendo la sal del ácido dex-
tro, la menos soluble en metanol. Las sales dextro son hi-
5 drolizadas para dar los respectivos isómeros ópticamente
específicos, esto es, ácido d-2-(6'-metoxinaft-2'-il) pro-
piónico o los correspondientes compuestos d-5'-halogenados
(fluor, cloro, bromo o yodo). Repitiendo el procedimiento
con un alcaloide el cual forma una sal menos soluble con los
10 respectivos ácidos levo proporciona el ácido puro l-2-(6'-
metoxinaft-2'-il), propiónico o los correspondientes l-5'-
halogenados.

Los compuestos intermedios de esta invención
útiles para formar el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propió-
nico por los procedimientos descritos anteriormente inclu-
15 yen:

- 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido,
- 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido,
- 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido,
- 20 2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido,
- 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propilen óxido,
- 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima,
- 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima,
- 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima,
- 25 2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima,
- 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima,
- 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
- 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
- 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
- 30 2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,



1969

- 1 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido,
2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il), propionaldehido,
2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido, y
5 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido.

En otro procedimiento alternativo de esta invención, el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno o 5-halo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno (Fórmula V) se hace reaccionar con cianuro de dietilaluminio en un disolvente inerte para formar el
10 2-hidroxi-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo o 2-hidroxi-2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo, respectivamente, de Fórmula IX.

El cianuro de dietilaluminio es un reactivo conocido que puede prepararse por reacción del trietilaluminio con cianuro de hidrógeno en un disolvente hidrocarbonado tal como el benceno.
15

La reacción con cianuro de dietilaluminio se lleva a cabo en un sistema de disolvente anhidro, por ejemplo con un disolvente hidrocarbonado tal como una mezcla de tolueno y benceno. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de -50 a 30°C. El mejor rendimiento se obtiene a temperaturas inferiores tales como de -40° a -10°C. La reacción se continúa hasta que se forma el producto, usualmente por lo menos 5 minutos, y de preferencia durante más
20 de 10 minutos. El tiempo, por supuesto, dependerá de las condiciones de reacción, las temperaturas más bajas requieren mayores tiempos de reacción.
25

El propionitrilo se separa entonces de la mezcla reaccionante; por ejemplo, la mezcla reaccionante se puede neutralizar mezclándola con una solución acuosa de
30



1969

1 un hidróxido de metal alcalino, y el 2-hidroxi-2-(6'-metoxi-
naft-2'-il) propionitrilo o el correspondiente 5'-halo (-bro
mo, -cloro, -fluoer o -yodo) compuesto, extraerse de la mez-
cla con un disolvente de extracción convencional tal como un
5 hidrocarburo clorado, v.g. cloruro de metileno o cloroformo.
La capa orgánica se purifica y evapora, y el propionitrilo
se cristaliza y separa.

El propionitrilo de Fórmula IX se deshidrata
para formar el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo o 2-(5'-
10 halo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo de Fórmula X. Esta
deshidratación puede lograrse con cualquier reactivo deshi-
dratante convencional. Ejemplos de reactivos adecuados son
el ácido sulfúrico, ácido fórmico, anhídrido acético, oxi-
cloruro de fósforo, bisulfato de potasio (sulfato mono potá-
sico), pentóxido de fósforo, alúmina activada, carbonato de
15 potasio anhidro, cloruro de tionilo, aluminio en polvo, etc.

El agente deshidratante preferido es el bi-
sulfato de potasio y un procedimiento adecuado para usarlo
consiste en mezclar íntimamente la cianhidrina de Fórmula IX
20 con bisulfato de potasio recién fundido y pulverizado de pre-
ferencia con una pequeña cantidad de hidroquinona y desti-
lando el acrilonitrilo de Fórmula X de la mezcla reaccionan-
te. El acrilonitrilo puede recuperarse secando y redestilan-
do el destilado original para dar el 2-(6'-metoxinaft-2'-il)
25 acrilonitrilo o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitri-
lo, dependiendo de que la cianhidrina original tenga hidró-
geno o un grupo halógeno en la posición C-5'. Las condicio-
nes de temperatura para la reacción de deshidratación depen-
derán del catalizador particular usado y son conocidas en
30 la materia. Dependiendo del catalizador particular, la tem-



1964

1 peratura de reacción puede estar comprendida por ejemplo en
el intervalo de 0 a 200°C. Usando el bisulfato de potasio,
las temperaturas de reacción que se emplean son de 100 a
200°C y de preferencia de 130 a 180°C. El tiempo de reacción
5 dependerá de la técnica usada; con bisulfato de potasio, la
mezcla reaccionante se calienta hasta que termina el des-
prendimiento de vapor.

Pueden usarse procedimientos alternativos pa-
ra preparar el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico de
10 Fórmula XIV a partir del 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acriloni-
trilo o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo de
Fórmula X. En un procedimiento, el acrilonitrilo de Fórmula
X se hidrogena primero para formar el 2-(6'-metoxinaft-2'-il)
propionitrilo de Fórmula XI el cual se hidroliza para for-
15 mar el ácido propiónico de Fórmula XIV.

La hidrogenación catalítica se lleva a cabo
en un disolvente inerte usando catalizadores y procedimien-
tos convencionales. La hidrogenación, usando catalizadores
de óxido de platino o paladio sobre carbón, tiene la venta-
20 ja de operarse a temperatura ambiente y baja presión. Otros
catalizadores convencionales tales como níquel sobre Kie-
selguhr o Níquel Raney pueden usarse pero requieren altas
presiones y temperaturas de 25 a 250°C. También pueden lo-
grarse simultáneamente la deshidratación e hidrogenación de
25 la cianhidrina de Fórmula IX al propionitrilo de Fórmula XI
con un catalizador tal como alúmina activada y óxido de ní-
quel. En estos procedimientos, generalmente el hidrógeno se
hace burbujear a través de una solución de acrilonitrilo en
un disolvente orgánico inerte tal como el metanol, otro
30 alcohol inferior, o similares, conteniendo la solución la



1 suspensión del catalizador particular. El propionitrilo se
separa entonces de la mezcla reaccionante. Por ejemplo, el
catalizador puede separarse de la mezcla reaccionante, y el
producto puede después cristalizarse de la solución. Los
5 grupos cloro, bromo y yodo en la posición 5' del grupo naf-
taleno se reemplazan simultáneamente con hidrógeno usando
muchos de los sistemas de catalizadores. En sistemas cata-
líticos donde los grupos 5'-halogenados (por ejemplo el
grupo fluor) quedan en el producto hidrogenado, se pueden
10 eliminar usando metilato de magnesio y trietilamina en meta-
nol por el procedimiento descrito anteriormente.

La hidrólisis del propionitrilo de Fórmula
XI puede lograrse usando cualquiera de los procedimientos
ácidos o alcalinos descritos anteriormente para formar el
15 ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico de Fórmula XIV.

Alternativamente, el acrilonitrilo de Fórmu-
la X se hidroliza primero por uno de los procedimientos ya
descritos para formar el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)
acrílico o el ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il) acríli-
co de fórmula XIII el cual se hidrogena catalíticamente pa-
ra formar el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico de
20 Fórmula XIV por uno de los procedimientos descritos con an-
terioridad. La deshalogenación de cloro, bromo y yodo, como
ya se hizo notar, generalmente va acompañada de hidrogena-
ción, pero si permanece el grupo halógeno en el núcleo naf-
taleno, se puede eliminar, por ejemplo, por el procedimiento
25 de metilato de magnesio-trietilamina ya descrito.

Ejemplos de compuestos intermedios de esta
invención que son útiles en el proceso alternativo anterior
30 incluyen:



1969

- 1 2-hidroxi-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
2-hidroxi-2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
2-hidroxi-2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
2-hidroxi-2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
5 2-hidroxi-2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo,
2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo,
2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo,
2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo,
10 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo,
ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrílico,
ácido 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico,
ácido 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico,
ácido 2-(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico,
15 ácido 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico, y
2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo.

La invención se ilustra después por los siguientes Ejemplos específicos pero no limitan su alcance.

EJEMPLO 1

- 20 Una solución bajo agitación de 2-metoxinaftaleno (5 g.) en ácido acético (100 ml.) se trata gota a gota con una solución de 1.1 equivalentes de bromo en ácido acético (50 ml.). Cuando desaparece el color de bromo, se agrega agua. El sólido formado se filtra, se lava con agua hasta neutralidad, se recristaliza, se vuelve a lavar y se seca para dar el 1-bromo-2-metoxinaftaleno.

EJEMPLO 2

- 25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero sustituyendo el bromo por 1.1 moles de cloro (borboteado a través de la mezcla reaccionante) o 1.1 moles de yodo
- 30



1468

1 (en 50 ml. de ácido acético) se obtienen respectivamente,
1-cloro-2-metoxinaftaleno o 1-yodo-2-metoxinaftaleno.

EJEMPLO 3

5 Se disuelve 1 g. de 2-hidroxinaftaleno en
30 ml. de ácido acético a ebullición, y cuando la tempera-
tura de la solución alcanza 45°C se agrega lentamente una
cantidad equivalente molar de ácido nítrico concentrado. Des-
pués de permanecer durante la noche a temperatura ambiente,
la mezcla reaccionante se mezcla con agua. Los sólidos pre-
cipitados se filtran, se lavan con agua, y se purifican por
10 cromatografía sobre alúmina para dar el 1-nitro-2-hidroxinaftaleno.

El 1-nitro-2-hidroxinaftaleno (0,5 g) se me-
tila con un exceso de sulfato de dimetilo en tetrahidrofurano
15 (50 ml.) y una solución de hidróxido de potasio al 10%
(50 ml.) en un periodo de 3 a 8 horas con adición periódica
de una solución de hidróxido de potasio al 40% (32 ml.) pa-
ra mantener la basicidad de la mezcla reaccionante. El 1-ni-
tro-2-metoxinaftaleno se separa, se lava y se seca.

20 El 1-nitro-2-metoxinaftaleno (1 g.) se hidro-
gena en metanol absoluto (200 ml.) sobre catalizador de ní-
quel Raney (1g.) a 25°C y a una presión inicial de 40 li-
bras/pulgada cuadrada hasta que se absorbe la cantidad teó-
rica de hidrógeno. El catalizador se filtra y el filtrado se
25 concentra a sequedad a vacío; el residuo se recrystaliza de
metanol para dar 1-amino-2-metoxinaftaleno.

Una suspensión de 1-amino-2-metoxinaftaleno
(1g.) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml), dioxano
(10 ml.) y ácido fluorobórico acuoso al 48% (12,5 ml.) se
30 enfria a 0°C. Se agrega poco a poco en un periodo de 5 mi-



1964

1 nutos, una solución de nitrito de sodio (6,2 g.) en agua
fria (20 ml.), a la mezcla vigorosamente agitada manteniend-
do la temperatura de 0 a 10°C. La suspensión espesa se agi-
ta por una hora a 0°C y se diluye con agua fria (650 ml.)
5 precipitando el 1-diazonio fluoroborato de 2-metoxinaftaleno.
El precipitado se separa, se lava con éter y se seca.

Una mezcla de fluoroborato de diazonio (1 g.)
y polvo de cobre (1 g.) se extiende en una capa delgada en
un aparato de sublimación y se descompone al vacío (0,2 mm)
10 incrementando lentamente la temperatura del baño de aceite
a 170°C en un periodo de 6 horas. El material sólido subli-
mado en las paredes del aparato se colecta, se disuelve en
cloroformo, se filtra, se seca y se cromatografía sobre alú-
mina lavada con ácido eluyendo con benceno para dar 1-fluo-
15 ro-2-metoxinaftaleno.

EJEMPLO 4

Repitiendo los procedimientos de los Ejem-
plos 1 y 2 pero sustituyendo el 2-metoxinaftaleno por el
2-hidroxinaftaleno se obtienen respectivamente : 1-bromo-2-
20 hidroxinaftaleno, 1-cloro-2-hidroxinaftaleno y 1-yodo-2-hi-
droxinaftaleno.

EJEMPLO 5

En una solución 15N de hidróxido de sodio
(100 ml.) se disuelve el 1-cloro-2-hidroxinaftaleno, y la
25 solución se filtra y enfría. Enseguida se le agrega sulfato
de dimetilo (10 ml.) y el producto precipita después de po-
cos minutos. El sólido obtenido se tritura y se lava con so-
lución 1N de hidróxido de sodio (100 ml.) después se seca
azeotrópicamente con benceno seguido de destilación para
30 dar el 1-cloro-2-metoxinaftaleno.



1 Repitiendo este procedimiento con 1-bromo-2-
hidroxinaftaleno o 1-yodo-2-hidroxinaftaleno se obtienen
respectivamente el 1-bromo-2-metoxinaftaleno o 1-yodo-2-me-
toxinaftaleno.

5 EJEMPLO 6

 Se preparó una mezcla de nitrobenceno (14,000
ml.) y β -naftol metil éter (2000 g.) bajo nitrógeno y se en-
frió de 0 a 5°C. A esta solución se le agregó tricloruro de
aluminio (2,600 g.) en nitrobenceno (20,000 ml.) previamente
10 enfriada de 0 a 5°C. A esta mezcla se le agregó cloruro de
acetilo (1,300 g.) en un periodo de 30 a 40 minutos mante-
niendo la temperatura por debajo de 25°C. Cuando se terminó
de adicionar el cloruro de acetilo, la mezcla se calentó a
35°C y se mantuvo a esa temperatura durante 10 horas.

15 La mezcla reaccionante se lavó repetidamente
con agua conteniendo ácido clorhídrico para eliminar las im-
purezas orgánicas de la capa de nitrobenceno, después esta
capa orgánica se concentró al vacío para dar un jarabe espe-
so. Por adición de metanol y agua precipitó el 6-metoxi-2-ace-
20 tilnaftaleno, el cual se filtró, se lavó, se secó y crista-
lizó en ciclohexano.

 Repitiendo este procedimiento pero sustituyen-
do el nitrobenceno por el diclorometileno y el β -naftol me-
til éter por el 1-bromo-2-metoxinaftaleno, 1-cloro-2-metoxi-
25 naftaleno y 1-fluoro-2-metoxinaftaleno se prepararon respec-
tivamente el 5-bromo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno, 5-cloro-6-
metoxi-2-acetilnaftaleno, y 5-fluoro-6-metoxi-2-acetilnafta-
leno. Se obtuvo alto rendimiento cuando se partió de los
compuestos halogenados, y se requirió un proceso menos ex-
30 tenso para obtener un producto de alta pureza.



1

EJEMPLO 7

5

10

15

20

25

30

Una mezcla de sulfóxido de dimetilo (4,800 ml.) y tetrahidrofurano (400 ml.) se saturó con nitrógeno y se enfrió de 10 a 15°C. A esta mezcla se le agregó metóxido de sodio (500 g.) y yoduro de trimetilsulfonio (1,300 g.). Manteniendo, mientras tanto, la temperatura de la mezcla de 10 a 15°C, se agregó una solución de 6-metoxi-2-acetilnaftaleno (100 g.) en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (2,400 ml.) y tetrahidrofurano (920 ml.), en un periodo de 30 minutos. La temperatura de 10 a 15°C se mantuvo por 15 minutos más, después la mezcla reaccionante se diluyó a un volumen total de 50,000 ml. con agua fría y se filtró, la pasta obtenida se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutros. El producto 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido se secó a 50°C.

Repitiendo el procedimiento pero sustituyendo el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno por el 5-bromo-6-metoxi-2-acetilnaftaleno, 5-cloro-6-metoxi-2-acetilnaftaleno y 5-fluoro-6-metoxi-2-acetilnaftaleno se obtuvieron respectivamente, 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido, 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido, y 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido.

El yoduro de trimetilsulfonio usado en este Ejemplo se preparó agregando lentamente sulfuro de dimetilo (2000 g.) a yoduro de metilo (4,600 g.) enfriando en un baño de hielo. La mezcla se dejó a 20°C durante la noche, y el sólido de la reacción se recrystalizó de agua caliente, se secó a 15°C y se guardó en un desecador hasta su uso.

EJEMPLO 8

Una mezcla de tetrahidrofurano (7,000 ml.)



1969

1 y 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido (1,60 g.) se saturó
con nitrógeno y se enfrió hasta 5 -10°C. Después se le agre-
gó en un periodo de 15 minutos y con agitación una solución
de eterato de trifluoruro de boro (4 ml.) en tetrahidrofurano
5 (1,200 ml.) Cuando se terminó la adición, la mezcla se agitó
por 30 minutos de 5 a 10°C. Después se agregó piridina (8 ml.)
a la mezcla reaccionante, y la mezcla resultante se concen-
tró a 2000 ml. por destilación bajo presión reducida. Este con-
centrado contenía el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído.

10 Repitiendo este procedimiento pero sustituyen-
do el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido por 2-(5'-bromo-
6'-metoxinaft-2'-il) propilenóxido, 2-(5'-cloro-6'-metoxi-
naft-2'-il) propilenóxido y 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-
il) propilenóxido se obtuvieron respectivamente, 2-(5'- bro-
15 mo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído, 2-(5'-cloro-6'-
metoxinaft-2'-il), propionaldehído, y 2-(5'-fluoro-6'-meto-
xinaft-2'-il) propionaldehído.

EJEMPLO 9

20 El residuo conteniendo 2-(6'-metoxinaft-2'-
il) propionaldehído del procedimiento del Ejemplo 8 se uti-
lizó tal como resultó en su preparación. Al residuo se le
agregó piridina (6,500 ml.) y la destilación se continuó a
presión reducida hasta que la temperatura del líquido empe-
zó a elevarse drásticamente, indicando la ausencia de te-
25 trahidrofurano residual. A esto se le agregó una solución
de clorhidrato de hidroxilamina (400 g.) en agua (800 ml.)
y la mezcla se calentó en un baño con agitación durante 15
minutos. La mezcla se enfrió, y se le agregó agua (5,000 ml.)
y cloruro de metileno (4,000 ml.) La mezcla se agitó vigorosa-
30 mente y se dejó que se separaran las capas. La fase orgáni



1 ca inferior se separó y la fase acuosa se extrajo con cloru-
ro de metileno. Las fases orgánicas conteniendo la 2-(6'-
metoxinaft-2'-il) propionaldoxima se concentraron a 1500 -
2000 ml. por destilación, primero a presión atmosférica y
5 después al vacío. Repitiendo el procedimiento anterior pero
sustituyendo el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído por
el 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído, 2-(5'-
-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído, y 2-(5'-fluoro-
6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehído se obtuvieron en una
10 solución concentrada las correspondientes propionaldoximas:
2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima, 2-(5'-clo-
ro-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldoxima, y 2-(5'-fluoro-6'-
metoxinaft-2'-il) propionaldoxima.

EJEMPLO 10

15 Cada uno de los residuos crudos del procedi-
miento del Ejemplo 9 se utilizó tal como se obtuvo en la
reacción. A cada uno de estos residuos se le agregó etilen-
glicol (7,200 ml.) y una solución de hidróxido de potasio
(100 g.) en agua (100 ml.). Las mezclas se agitaron suave-
20 mente calentando a una temperatura de aproximadamente 125°C
manteniendo esta temperatura durante 7 horas. Las mezclas
reaccionantes se enfriaron y vertieron en agua (60,000 ml.),
y cada una de ellas se extrajo con cloruro de metileno y
deshechando los extractos obtenidos.

25 Las capas acuosas, se diluyeron con acetona
(20,000 ml.) se calentaron de 45 a 50°C, y las mezclas ca-
lientes se acidificaron lentamente con ácido clorhídrico
concentrado (750 ml.). La acetona se eliminó por destilación
prolongada al vacío, y las suspensiones resultantes se en-
30 friaron a 15°C, se filtraron y se lavaron con agua. Las pas-



1 tas húmedas del ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico,
del ácido 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, del
ácido 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico y del
ácido 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, respec-
5 tivamente, se redisolviéron en acetona, se trataron con car-
bón, se filtraron, concentraron y precipitaron con agua.
Los materiales filtrados se lavaron con agua y se secaron.
Los productos fueron mezclas de isómeros d- y l- de los áci-
dos respectivos.

10

EJEMPLO 11

A una solución de trietilaluminio (15,7 g.)
en benceno (40 ml.) agitada magnéticamente se le agregó po-
co a poco y enfriando con hielo, una solución de cianuro de
hidrógeno (3,7 g.) en benceno (35 ml.). El benceno se evapo-
15 ró cuando terminó la reacción (cuando cesó el desprendimien-
to de etano) y el residuo se destiló para dar el cianuro
de dietilaluminio (14,1 g.), un aceite altamente viscoso.

EJEMPLO 12

Se agrega una mol de 6-metoxi-2-acetilnafta-
20 leno a una mezcla de benceno anhidro (32 ml.) y tolueno anhi-
dro (19 ml.), y la solución se enfria a -25°C. A esta se le
agregan 2,3 moles de cianuro de dietilaluminio preparado
por el procedimiento del Ejemplo 11. Después de 30 minutos,
la mezcla reaccionante se vierte en una mezcla agitada de
25 hidróxido de sodio (20 g.) y agua (500 ml.), y esta mezcla
se extrae con cloroformo. La capa orgánica se purifica y se
evapora, y el residuo se recrystaliza en cloroformo. El pro-
ducto es el 2-hidroxi-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo.

30

Repetiendo el procedimiento pero sustituyen-
do el 6-metoxi-2-acetilnaftaleno por 5-bromo-6-metoxi-2-



1903

1 acetilnaftaleno, 5-cloro-6-metoxi-2-acetilnaftaleno, y 5-
fluoro-6-metoxi-2-acetilnaftaleno se obtuvieron, respecti-
vamente, 2-hidroxi-2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propio-
nitrilo, 2-hidroxi-2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propio-
5 nitrilo, y 2-hidroxi-2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) pro-
pionitrilo.

EJEMPLO 13

Una mezcla infima de 2-hidroxi-2-(6'-metoxi-
naft-2'-il) propionitrilo (30 g.), bisulfato de potasio
10 (5 g.), recién fundido y pulverizado, e hidroquinona (0,3 g.)
se agregó a un matraz y calentó bajo una presión de 21 a 30
mm. en un baño de aceite de 155 a 160 °C. El vapor se conden-
só, y al destilado se le agregó una pequeña cantidad de hi-
droquinona y eter. El agua se separó, el éter se secó, y la
15 mezcla se destiló para el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acriloni-
trilo.

Repitiendo este procedimiento pero sustituyendo el 2-hidroxi-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo por
2-hidroxi-2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
20 2-hidroxi-2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo y
2-hidroxi-2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo,
se obtuvieron respectivamente, 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-
2'-il) acrilonitrilo, 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acri-
lonitrilo y 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo.

25. EJEMPLO 14

Una cantidad de 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acri-
lonitrilo producido por el procedimiento del Ejemplo 13
(100 g.) se agregó a una mezcla de etilenglicol (700 ml.) y
una solución de hidróxido de potasio (100 g.) en agua (100
30 ml.). La mezcla se calentó, con agitación suave, a una tem-



1 temperatura de aproximadamente 125°C y esta temperatura se mantuvo por 7 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y vertió en agua (6,000 ml.), y se extrajo con cloruro de metileno, y los extractos se deshecharon.

5 La capa acuosa se diluyó con acetona (2,000 ml.), se calentó de 45 a 50°C y caliente se acidificó lentamente con ácido clorhídrico concentrado (75 ml.). La acetona se eliminó por destilación al vacío prolongada y la suspensión resultante se enfrió a 15°C, se filtró y lavó con
10 agua. La pasta húmeda obtenida del ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrílico se redisolvió en acetona, se trató con carbón se filtró, se concentró y se reprecipitó en agua. Los materiales filtrados se lavaron con agua y se secaron.

15 Repitiendo este procedimiento pero sustituyendo el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo por 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo, 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo, y 2-(5'-fluro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo se obtuvieron respectivamente el ácido
20 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico, el ácido 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico, y el ácido 2-(5'-fluro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico.

EJEMPLO 15

25 Se hizo burbujear hidrógeno a través de una suspensión de 0,5 g. de catalizador paladio sobre carbón al 5% en 50 ml. de metanol por 30 minutos. Se le agregó una solución del ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrílico (2 g.) en metanol (200 ml.), y se hidrogenó con agitación hasta que cesó la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtró y la solución se evaporó para dar el ácido dl-2-(6'-metoxinaft-
30 2'-il) propiónico, el cual se recristalizó de cloruro de me



1 tileno-hexano para después purificarlo.

Repitiendo el procedimiento con ácido 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico y ácido 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico se obtuvo el ácido dl-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico. Repitiendo el procedimiento con el ácido 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) acrílico se produjo el ácido 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico.

EJEMPLO 16

10 Siguiendo el procedimiento de hidrogenación del Ejemplo 15 pero sustituyendo el ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrílico por 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo, 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo y 2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo se obtuvo en cada caso el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo. Repitiendo el procedimiento con el 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo se produjo el 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo.

EJEMPLO 17

20 Siguiendo la hidrólisis del procedimiento del Ejemplo 14 pero sustituyendo el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) acrilonitrilo por el 2-(6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo o 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propionitrilo se forman respectivamente, el ácido dl-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico o el ácido 2-(5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico.

EJEMPLO 18

25 Una solución de ácido crómico 8N (preparada por la mezcla de 26 g. de trióxido de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo con agua a 100 ml.) se agregó bajo nitrógeno, a una solución agitada de 2-(5'-

30



1 bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido (1 g.) en aceto-
na (10 ml.) la cual se habia enfriado a 0°C; la adición del
ácido crómico se continuó hasta que el color del reactivo
persistió en la mezcla. La mezcla se agitó después por 5
5 minutos de 0 a 5°C y se diluyó con agua. El sólido formado
se filtró, se lavó con agua y se secó al vacio para dar el
ácido dl-2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico.

Repitiendo el procedimiento con 2-(5'-cloro-
6'-metoxinaft-2'-il) propionaldehido, 2-(5'-fluoro-6'-meto-
xinaft-2'-il) propionaldehido y 2-(6'-metoxinaft-2'-il) pro-
pionaldehido se obtuvieron respectivamente, el ácido dl-2-
10 (5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, ácido dl-2-(5'-
fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, y ácido dl-2-(6'-
metoxinaft-2'-il) propiónico.

15 Sin embargo, la presencia del grupo 5'-haló-
geno, incrementa enormemente el rendimiento del producto
final, siendo los rendimientos respectivos por lo menos de
85 a 95% de los compuestos 5'-halogenados en contraste a
solamente el 75 a 85% de los correspondientes aldehidos no
20 halogenados.

EJEMPLO 19

Se colocaron en un matraz de 250 ml. equipa-
do con un refrigerante y un borboteador de nitrógeno, polvo
de magnesio (60 g.), metanol anhidro (50 ml.), y trietila-
25 mina (10 g.). Se pasó una corriente de nitrógeno a través
de la mezcla y dicha atmósfera de nitrógeno se mantuvo du-
rante el periodo de reacción. Mediante un embudo de adición
se agregó lentamente el ácido dl-2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-
2'-il) propiónico (0,1 mol) en metanol (15,0 g.). La mezcla
30 se calentó a reflujo por una hora más, después de terminar



1 la adición del ácido 2-(5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il) propi-
piónico. La mezcla enfriada se mezcló con ácido clorhídri-
co 6N hasta que no quedó magnesio. La mezcla se virtió en
agua, se le agregó cloruro de metileno y se agitó. La capa
5 orgánica se separó, lavó con agua, para dar el ácido dl-2-
(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico el cual se cristalizó por
concentración de la solución y adición de hexano.

Este procedimiento se repitió con el ácido
dl-2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, ácido dl-2-
10 (5'-fluoro-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico, y ácido dl-2-
(5'-yodo-6'-metoxinaft-2'-il) propiónico para dar en cada
caso el ácido dl-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico.

EJEMPLO 20

15 Para separar la mezcla de los isómeros d-
y l- formados por los procedimientos de los Ejemplos 10, 15,
17 y 18, se agregó el ácido dl-2-(6'-metoxinaft-2'-il) pro-
piónico a una solución metanólica de cinconidina; y la sal
de la cinconidina del ácido d- cristalizó en la solución;
esta sal se recristalizó en una solución de acetona y meta-
20 nol y luego se recristalizó en una solución de piridina e
isopropanol, el producto se hidrolizó con ácido clorhídrico
y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se mezcló
con isopropanol, y la mezcla se destiló para eliminar el
acetato de etilo y precipitar el producto. El precipitado
25 se lavó con isopropanol frío y se seco para dar el ácido
d-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónico que dió un punto de
fusión de 155,3°C y una rotación óptica $[\alpha]_D^{25} = +65,5^\circ$ (C=1,0
en CHCl_3).

30 Repitiendo este procedimiento con los ácidos
dl-2-(6'-metoxinaft-2'-il) propiónicos que tienen un grupo

15 MAR.



1 halógeno en la posición C-5' (flúor, cloro, bromo o yodo)
se obtuvo el respectivo compuesto d-5'-halogenado, v.g.
ácido d-2-(5'-flúor-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico, ácido
d-2-(5'-cloro-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico, ácido d-2-
5 (5'-bromo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico y ácido d-2-(5'-
yodo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

10

15

20

25

30

15 MAR 1954



1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico y ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico, que comprende las etapas de:

5

(a) Hacer reaccionar un 6-metoxi-2-acetilnaftaleno que contiene en la posición C-5 un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno con metiluro de dimetilsulfonio o con metiluro de dimetiloxosulfonio para formar 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propilenóxido o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propilenóxido, respectivamente;

10

(b) convertir los respectivos últimos compuestos en 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehído o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehído, respectivamente, calentándolos a una temperatura suficiente para efectuar la conversión, en presencia o ausencia de un ácido de Lewis; y

15

(c) convertir los respectivos últimos compuestos para formar ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico o ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico y, si se desea, separar el grupo 5'-halógeno del ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico antes mencionado para dar ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la conversión mencionada en (c) consiste en:

25

(c'-1) hacer reaccionar el 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehído o el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehído con hidrocioruro de hidroxilamina para formar 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propionaldoxima o 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propionaldoxima, respectivamente y

30

(c'-2) calentar la 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propionaldoxima o la 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propionaldoxima,



1 en presencia de un ácido o de una base fuertes, para formar
ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico o ácido 2-(5'-halo-
6'-metoxinaft-2'-il)propiónico, respectivamente, o las sales
5 respectivas de los mismos cuando la hidrólisis se realiza
en presencia de la citada base.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que la conversión mencionada en (c) consiste en:

(c") oxidar el 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehido
do o el 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propionaldehido obte
10 nidos en (b), con una solución de ácido crómico para formar
respectivamente ácido 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico o
ácido 2-(5'-halo-6'-metoxinaft-2'-il)propiónico y, si se
desea, separar el grupo 5'-halógeno del ácido 2-(5'-halo-6'-
metoxinaft-2'-il)propiónico antes mencionado para dar ácido
15 2-(6'-metoxinaft-2'-il)propiónico.

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 2-(6'- METOXINAFT
-2'- IL) PROPIONICO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente Memoria, que consta de treinta y ocho páginas mecano
grafiadas.

Madrid, 10 de Julio de 1.969

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30