



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO 476.627	(10) A1
(12) FECHA DE PRESENTACION 5-ENERO-1979		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

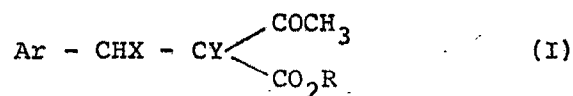
(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO 00602/78	(32) FECHA 7-1-1978	(33) PAIS GRAN BRETAÑA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(24) TITULO DE LA INVENCION " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(6'-METOXI-2'-NAFTIL) BUTAN-2-ONA "		
(71) SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex - GRAN BRETAÑA		
(72) INVENTOR (ES) Carl John Rose y David Miller, ambos de nacionalidad británica.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

CM.-

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona y a ciertos
compuestos para uso en este procedimiento.

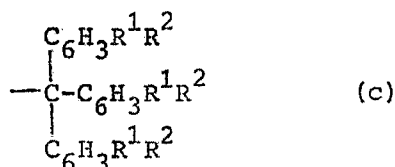
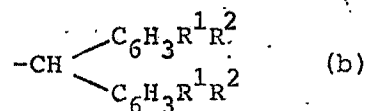
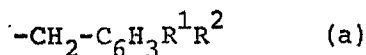
5 En la memoria de la patente británica nº 1.474.377 se
indica, entre otras cosas, que la 4-(6'-metoxi-2'-naftil)bu-
tan-2-ona ejerce una actividad anti-inflamatoria útil. Ahora
se ha descubierto un procedimiento especialmente favorable que
puede ser utilizado para producir la 4-(6'-metoxi-2'-naftil)-
butan-2-ona con un rendimiento particularmente bueno.

10 Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona que consiste
en hidrogenar un compuesto de fórmula (I):



15 donde Ar es un grupo 6-metoxi-2-naftilo; X e Y son cada uno
de ellos un átomo de hidrógeno o unidos representan un segun-
do enlace entre los átomos de carbono a los que están un i-
dos; y R es un grupo tal que $-\text{CO}_2\text{R}$ representa un grupo éster
convertible por hidrogenación en un grupo CO_2H .

20 Los grupos R adecuados son bencilo y bencilo sustituido,
como los de subfórmulas (a), grupos benzhidrido (b) y grupos
trítulo (c).



30 donde R^1 y R^2 son independientemente átomos de hidrógeno o de

1 halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, nitro o similares.

5 Las posiciones más adecuadas para cualquier sustituyente R¹ o R² presente en un grupo fenilo son meta o para. Los átomos de halógeno más adecuados son bromo o cloro. En general, no hay presente más de un sustituyente R¹ o R² en el grupo fenilo.

10 Son grupos R especialmente adecuados los grupos bencilo, p-metoxibencilo, p-bromobencilo, p-metilbencilo, p-clorobencilo y similares.

Un grupo R preferido es el grupo bencilo.

15 La hidrogenación del compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo empleando una presión baja, media o alta de hidrógeno, por ejemplo alrededor de 0,5 a 4 atmósferas de hidrógeno, pero en general, para evitar un exceso de reducción, se prefiere utilizar una presión del orden de 0,9 a 1,5 atmósferas de hidrógeno, por ejemplo 1 atmósfera.

20 La hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de metal noble, como paladio, que es el preferido. Las formas adecuadas de catalizadores de paladio son paladio sobre carbón, paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato cálcico o similares. Otros catalizadores de metales nobles que pueden utilizarse son los de rodio, por ejemplo rodio sobre alúmina. Normalmente el platino no es un catalizador preferido.

25 Entre los disolventes adecuados para la reacción se encuentran los alcoholes inferiores, ésteres, halohidrocarburos y similares y disolventes cetónicos como metilisobutilcetona o acetona. Entre los disolventes especialmente adecuados se encuentran los ésteres como acetato de metilo y acetato de

30

1 etilo, de los que se prefiere el acetato de etilo.

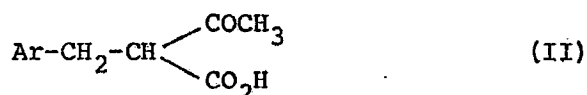
La reacción puede llevarse a cabo a temperatura reducida, ambiente o elevada, por ejemplo alrededor de 0° a 35°C y todavía mejor a la temperatura ambiente.

5 Una vez que la reacción ha terminado (a juzgar, por ejemplo, por cromatografía en capa fina o por cesar la absorción de hidrógeno), el compuesto deseado puede obtenerse separando el catalizador por filtración y eliminando el disolvente, por ejemplo por evaporación a presión reducida.

10 Si se desea, el compuesto así obtenido puede ser purificado de nuevo por cristalización, por ejemplo en etanol acuoso.

El experto en este campo observará que la reacción anterior puede transcurrir a través del correspondiente compuesto de fórmula (II):

15

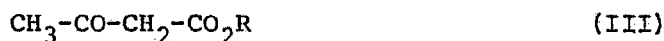


donde Ar es el definido en relación con la fórmula (I).

20

El compuesto de fórmula (II) se descarboxila espontáneamente en las condiciones descritas. La hidrogenación del compuesto de fórmula (I) se realiza preferiblemente sobre un compuesto donde X e Y representan un segundo enlace que une los átomos de carbono a los que están enlazados, debido a lo conveniente de la preparación de estos compuestos por reacción de 6-metoxi-2-naftaldehído con un compuesto de fórmula (III):

25



donde R es el definido en relación con la fórmula (I).

30

Así, en un aspecto alternativo, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona, que consiste en: (a) hacer reaccionar 6'-metoxi-2-naftaldehído con un compuesto de fórmula (III) antes

1 definido para formar un compuesto de fórmula (I), donde X e
Y representan un segundo enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos y después (b) hidrogenar el compuesto así producido de fórmula (I).

5 La reacción del aldehído y el éster se realiza en un medio inerte como un halohidrocarburo, un hidrocarburo o un éter o similar. Entre los disolventes adecuados para esta condensación se encuentran el benceno y el ciclohexano, siendo este último especialmente preferido.

10 La reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura no extrema conveniente, reducida, ambiente o elevada, por ejemplo de 0 a 100°C, pero en general se prefieren temperaturas ligeramente elevadas, por ejemplo de 35 a 80°C.

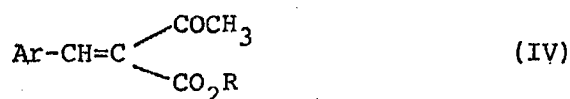
15 También es conveniente separar el agua formada durante la reacción, por ejemplo mediante la inclusión de un agente deshidratante o mediante el uso de un aparato Dean-Stark o similar.

20 Puede emplearse una pequeña cantidad de un catalizador tal como una sal amínica, por ejemplo acetato de piperidinio o similares.

El intermediario deseado puede obtenerse por evaporación del disolvente. Alternativamente, puede utilizarse la adición de éter dietílico para precipitar el intermediario.

25 La enona-éster así formada puede utilizarse con o sin purificación, siendo más conveniente esto último.

En otro aspecto, esta invención proporciona los compuestos de fórmula (IV):



30 donde Ar y R son los definidos en relación con la fórmula (I).

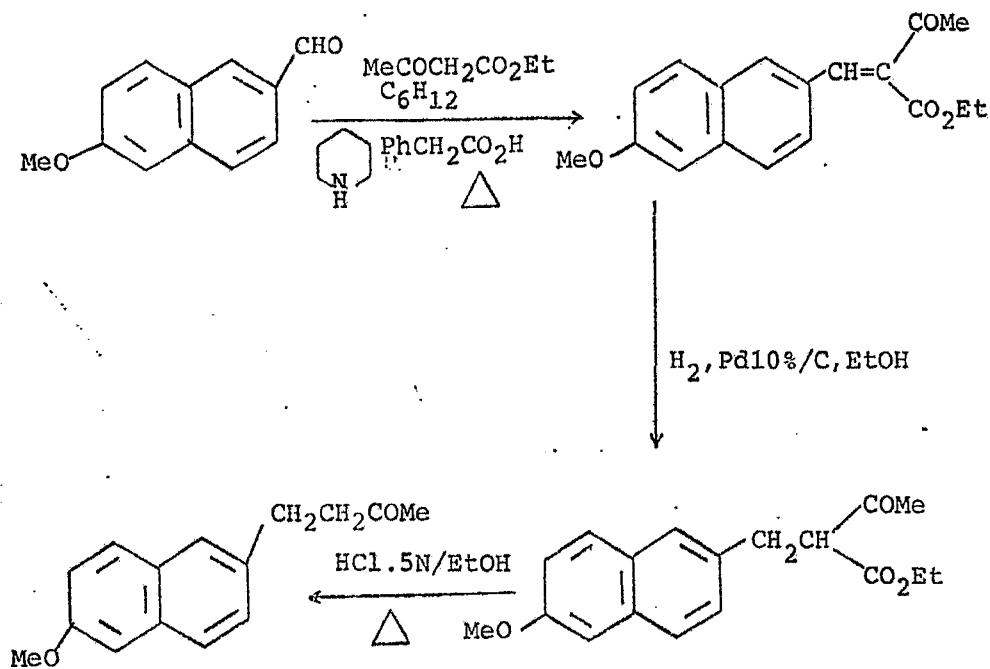
1 Un compuesto especialmente preferido de fórmula (IV) es la 3-benciloxicarbonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona.

5 Las ventajas de la síntesis de esta invención sobre el procedimiento que emplea ésteres no hidrogenolizables son las siguientes: (a) mayores rendimientos globales; (b) una etapa de reacción menos, lo que implica menos manipulación de com-
10 puestos y aparatos y menos oportunidades de formación de impurezas; (c) eficaz aumento de escala y (d) producción de un intermediario sólido del tipo (IV) que puede ser purificado y/o más convenientemente conservado para su posterior uso, si se desea.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención; la Descripción se incluye con fines comparativos;

15 DESCRIPCION 1

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona empleando acetoacetato de etilo



1 Se calienta a reflujo durante 22 horas una mezcla de
93,0 g (0,5 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehido, 71,5 g (0,55
moles) de acetoacetato de etilo, 1,0 litros de ciclohexano,
5,0 ml de piperidina y 1,5 g de ácido fenilacético, separando
5 el agua con un aparato Dean-Stark. El disolvente se separa
a presión reducida para dar 164,8 g de 3-etoxicarbonil-4-(6'-
metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona en forma de aceite viscoso,
que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

10 Se hidrogenan 162,9 g del aceite viscoso en 1050 ml de
etanol, a la temperatura ambiente y a presión atmosférica,
en presencia de 15,0 g de paladio al 10 % en carbón. Al cabo
de 5,5 horas, la absorción de hidrógeno es completa y el ca-
talizador se separa por filtración y se lava con 100 ml de
etanol y los filtrados etanólicos que contienen la 3-etoxicar-
15 bonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona se utilizan en la
siguiente etapa.

20 Se calienta a reflujo durante 7 horas el 90 % del filtra-
do anterior (es decir, conteniendo 0,45 moles de producto supe-
riando que el grado de reacción es del 100 %) (1200 ml) y
470 ml de HCl 5N. Por separación del etanol a presión reduci-
da se obtiene un sólido de color ante que se disuelve en 1,0
litros de acetato de etilo y la capa acuosa se separa y se
lava con otros 100 ml de acetato de etilo. Las soluciones orgá-
25 nicas combinadas se lavan con una solución de bicarbonato só-
dico hasta pH 8 (800 ml) y agua y se secan sobre sulfato só-
dico.

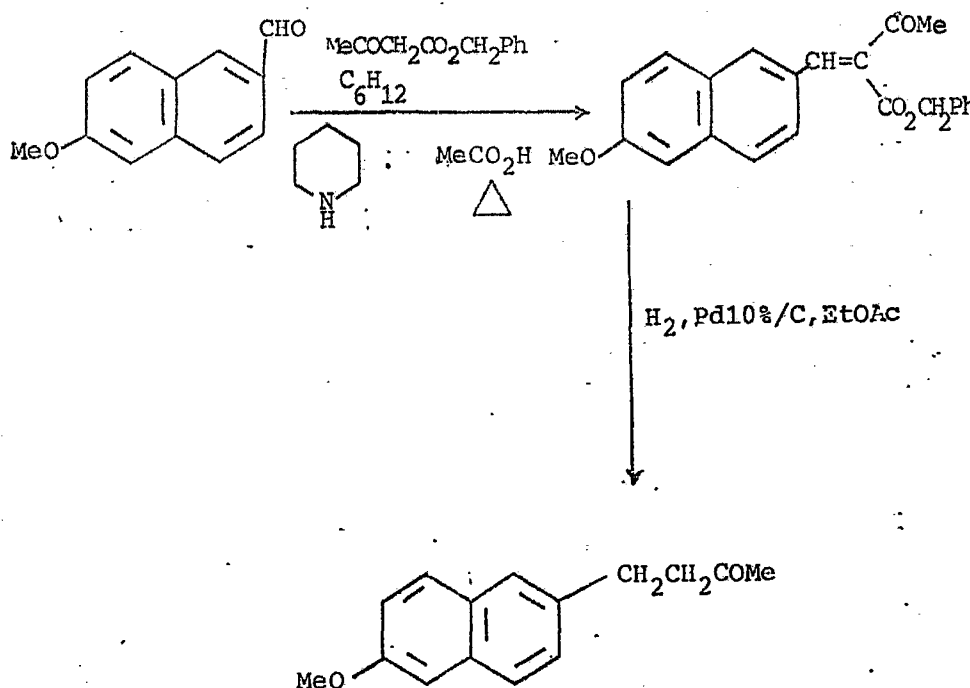
30 Por separación del disolvente a presión reducida se obtie-
nen 103,6 g de un sólido graso de color ante que se cristaliza
en 588 ml de etanol al 80 % en agua y después en 275 ml de
etanol para dar 55,9 g (54,5 %) de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)bu-

tan-2-ona, p.f. 80,5-81°.

Las reacciones a mayor escala (con 27 moles de 6-metoxi-2-naftaldehido) han dado rendimientos globales de producto final mucho menores (37-41 %).

EJEMPLO 1

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona empleando acetoacetato de bencilo



Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 37,2g (0,2 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehido, 40,0 g (0,21 moles) de acetoacetato de bencilo, 500 ml de ciclohexano y 2,0 g de acetato de piperidinio, separando el agua con un aparato Dean-Stark. Se añaden 250 ml de éter y la mezcla se enfría a 5° durante 16 horas, dando 58,0 g (80,6 %) de 3-benciloxicarbonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona, p.f. 88-90°, como sólido amarillo. Este sólido no se purifica más sino que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

1 Se sacuden 58,0 g del sólido con 4,0 g de paladio al
10 % en carbón en 500 ml de acetato de etilo, en atmósfera
de hidrógeno, hasta que la reacción es completa. Separando
5 el catalizador por filtración y después evaporando el filtra-
do se obtienen 36,0 g de un sólido blanco que se recristaliza
en 200 ml de etanol al 80 % en agua para dar 30,6 g (83,3 %) de
4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona (rendimiento global a
partir del aldehído: 67,1 %), p.f. 81°.

10 Las reacciones a mayor escala (con 20 moles de 6-metoxi-
2-naftaldehído) conservan el rendimiento global del 67 % de
producto final.

EJEMPLO 2

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona

15 Se repite la hidrogenación descrita en el Ejemplo 1
empleando como disolventes alternativos acetato de metilo,
acetona y metilisobutilcetona. La hidrogenación se realiza
hasta que la absorción es completa. Se obtienen los siguien-
tes resultados:

<u>Disolvente</u>	<u>Acetato de butilo</u>	<u>Acetona</u>	<u>Metilisobu- tilcetona</u>
tiempo de reacción	2 horas	3 horas	4,5 horas
rendimiento	79 %	68,5 %	63 %

EJEMPLO 3

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona

25 Se repite la hidrogenación descrita en el Ejemplo 1,
utilizando como catalizador rodio al 5 % en alúmina. Se encuen-
tra que la absorción teórica de hidrógeno requiere 28 horas
y el rendimiento obtenido es del 75 %.

EJEMPLO 4

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona

30 Se calienta a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de

1 18,0 g (0,0874 moles) de acetoacetato de p-metilbencilo,
14,8 g (0,0796 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehido, 200 ml de
ciclohexano y una cantidad catalítica (0,8 g) de acetato de
piperidinio y el agua se recoge con un aparato Dean-Stark.
5 Se añaden 170 ml de éter y la mezcla se enfría a -5°C para
dar 10,7 g del compuesto del título con un rendimiento del
36 %. Se aislan nuevas masas de compuesto por enfriamiento y
concentración y cristalización en éter, para dar finalmente
un total de 22,6 g del compuesto del título que representa
10 un rendimiento del 75,9 %, en forma de sólido amarillo, p.f.
78-80°.

15 Una mezcla de 5 g (0,0134 moles) de 3-p-metilbenciloxi-
carbonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona, 0,25 g de
paladio al 10 % en carbón y 30 ml de acetato de etilo se sa-
cude en atmósfera de hidrógeno hasta que cesa la absorción de
este último. Separando el catalizador por filtración y evapo-
rando el disolvente se obtiene un sólido blanco que se re-
cristaliza en 15 ml de etanol para dar, en dos veces, un total
20 de 2,6 g de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona (85,3 %) en
forma de sólido blanco, p.f. 78,5-80°. El rendimiento global
de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona a partir de 6-metoxi-
2-naftaldehido, empleando acetoacetato de p-metilbencilo, es
del 64,7 %.

25 (El acetoacetato de p-metilbencilo se prepara como sigue:

Se calienta a unos 200° una mezcla de 22,5 g (0,173 mo-
les) de acetoacetato de etilo y 18,3 g (0,15 moles) de alcohol
p-metilbencílico y el etanol liberado se recoge por destila-
ción. Después la mezcla de reacción se destila fraccionadamen-
te y la fracción final que hierve a una temperatura de cabe-
30 za de $118-122^{\circ}$ a 1,0 mm Hg es el acetoacetato de p-metilben-

1 cilo. Rendimiento: 26 g).

EJEMPLO 5

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona

5 Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 25 g (0,1126 moles) de acetoacetato de p-metoxibencilo, 18,6 g (0,1 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehido, 200 ml de ciclohexano y 1 g de acetato de piperidinio y el agua se recoge en un aparato Dean-Stark. Se agregan 200 ml de éter y el aceite precipitado se deja cristalizar durante la noche para dar 31 g
10 (79,5 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo p.f. 93,5-95,5°C.

15 Se hidrogenan, como en el Ejemplo 4, 5 g de 3-p-metoxibenciloxicarbonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona para dar 2,3 g (78,7 %) de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona, en forma de sólido blanco, p.f. 78,5-80°. El rendimiento global de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona a partir de 6-metoxi-2-naftaldehido, empleando acetoacetato de p-metoxibencilo, es del 62,6 %.

20 (El acetoacetato de p-metoxibencilo se prepara como sigue:

25 Se calienta a unos 190° una mezcla de 27,6 g (0,2 moles) de alcohol p-metoxibencílico y 32 g (0,246 moles) de acetoacetato de etilo y el etanol así formado se recoge por destilación. La mezcla de reacción se destila fraccionadamente y el acetoacetato de p-metoxibencilo se recoge a una temperatura de cabeza de 126-132° a 0,3 mm Hg. Rendimiento: 39 g (87,7%).

EJEMPLO 6

Preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona

30 Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 9 g (0,0336 moles) de acetoacetato de benzhidrilo, 5 g

1 (0,0269 moles) de 6-metoxi-2-naftaldehido, 80 ml de ciclohexano y 0,26 g de acetato de piperidinio y el agua se recoge en un aparato Dean-Stark. Se añaden 60 ml de éter y la mezcla se enfría a 0° para dar 9,4 g (80 %) del compuesto del título en dos fracciones, p.f. 124-126°.

5 Se hidrogenan, como en el Ejemplo 4, 5 g (0,0115 moles) de benzhidriloxicarbonil-4-(6'-metoxi-2'-naftil)but-3-en-2-ona para dar 2,1 g (80,3 %) de 4-(6'-metoxi-2-naftil)butan-2-ona en forma de sólido blanco, p.f. 79-80,5°. El rendimiento global de 4-(6'-metoxi-2-naftil)butan-2-ona a partir de 6-metoxi-2-naftaldehido, empleando acetoacetato de benzhidrilo, es del 64,2 %.

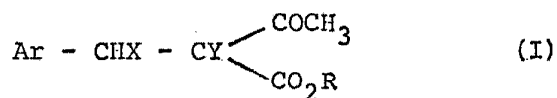
(El acetoacetato de benzhidrilo se prepara como sigue:

15 Se calienta a 170° una mezcla de 20 g (0,1087 moles) de benzhidrol y 13 g (0,1 moles) de acetoacetato de etilo y el etanol así formado se separa por destilación. Por destilación fraccionada a 1,0 mm Hg se obtienen 10,5 g (39 %) de acetoacetato de benzhidrilo como líquido incoloro que más tarde solidifica, p.f. 44-54°).

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

REIVINDICACIONES

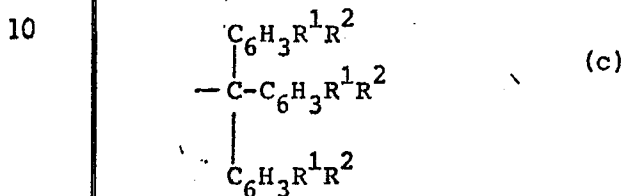
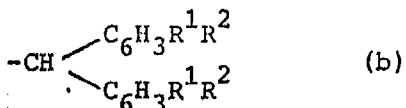
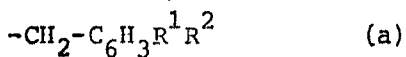
1. Un procedimiento para la preparación de 4-(6'-metoxi-2'-naftil)butan-2-ona, que consiste en someter a reacción de hidrogenación un compuesto de fórmula (I):



30 donde Ar es un grupo 6-metoxi-2-naftilo; X e Y son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o juntos representan un segundo enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos

1 y R es un grupo tal que $-\text{CO}_2\text{R}$ representa un grupo éster convertible por hidrogenación en un grupo CO_2H .

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es un grupo bencilo o bencilo sustituido de subfórmulas
5 (a), (b) o (c):



10 donde R^1 y R^2 son independientemente átomos de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro o similares.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde R es un grupo bencilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde X e Y representan conjuntamente un segundo enlace entre los átomos de carbono a los que están
20 unidos.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) donde X e Y representan conjuntamente un segundo enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos, se prepara por reacción
25 de 6-metoxi-2-naftaldehído con un compuesto de fórmula (III):



30 donde R es el definido en relación con la fórmula (I).

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-

1 caciones 1 a 5, donde la hidrogenación se lleva a cabo em-
pleando una presión de hidrógeno de 0,9 a 1,5 atmósferas,
en presencia de un catalizador de metal noble.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde
el metal es paladio.

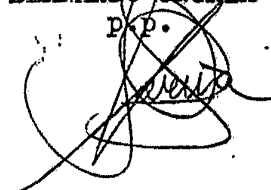
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 7, donde la hidrogenación se realiza en solu-
ción en acetato de etilo.

10 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(6'-METOXI-2'-
NAFTIL)BUTAN-2-ONA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de catorce páginas me-
canografiadas.

Madrid, 5 de enero de 1.979
BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30