



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

212636

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 02 80
(21) (PV 925-80)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 121/75
//A 61 K 31/275
//(A 61 K 31/275;
31/05)

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 09 84

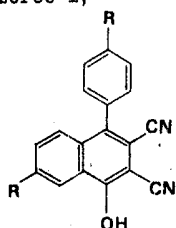
(75)

Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VANČUROVÁ IVA prom. chem., PRAHA

(54) Způsob výroby derivátů 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu

Vynález se týká nového způsobu výroby
derivátů 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu,
obecného vzorce I,

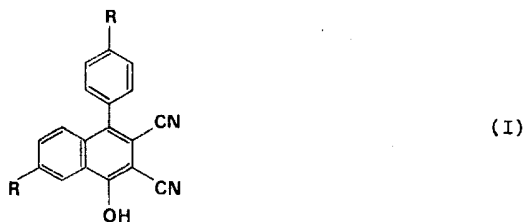


(I)

ve kterém R značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu.

Způsob výroby spočívá v demethylaci příslušných 4-aryl-2,3-dikyano-1-methoxy-naftalenů působením bezvodého chloridu hlinitého v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v dichlorethanu, při teplotním rozmezí od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu obecného vzorce I,

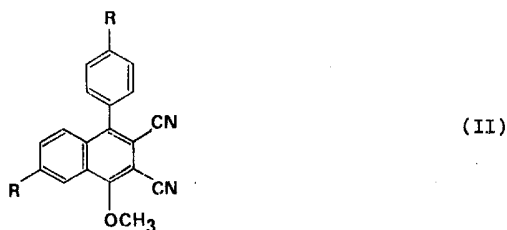


ve kterém R značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu.

Deriváty 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu lze ze strukturního hlediska považovat za meziprodukty syntézy modelových látek, strukturně blízkých derivátům kyseliny podofylové, podofylotoxinu a příbuzným lignanům, vyskytujících se v rostlinných druzích rodu Berberidaceae. Lignany podofylotoxinového typu jsou známé látky vykazující antineoplastický účinek a některé z nich se používají v kombinační léčbě lidských nádorových onemocnění (např. SPG, SPI, VP-16, VM-26).

Deriváty 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu jsou vhodnými meziprodukty k syntéze řady farmakologicky aktivních struktur, využitelných v chemoterapii různých onemocnění, zvláště nádorových.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R, se podle vynálezu připravují demethylací látek obecného vzorce II,



ve kterém R má stejný význam jako v případě obecného vzorce I, za použití 3 až 6 molekvivalentů bezvodého chloridu hlinitého, v inertním prostředí, výhodně v dichlorethanu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Reakční směs po reakci se zpracovává obligátním způsobem, např. po oddestilování reakčního prostředí na vakuovém odpařovacím zařízení se odparek rozmíchá ve směsi ledu a kyseliny chlorovodíkové, sraženina se odsaje, promyje vodou a po vysušení překrystalizuje z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Jako reakční prostředí pro provedení demethylace lze použít jakékoliv inertní rozpouštědlo, s nímž chlorid hlinitý nereaguje, a které současně není reakční komponentou pro reakce Friedel-Craftsova typu. V úvahu přichází především chlorované rozpouštědla, z nichž jako nejvýhodnější se jeví dichlorethan, nebo aromatická rozpouštědla (chlorbenzen, brombenzen, nitrobenzen), sirouhlík nebo nitromethan.

Chlorid hlinitý je nezbytné použít v nadbytku, tj. v množství 3 až 6 molekvivalentů, pro zajištění kvantitativního výtěžku, přičemž v podstatě nezáleží, zdali se použije v práškové nebo granulované formě.

Podle údajů z odborné literatury lze demethylace arylmethyletherů provádět mnoha způsoby za použití kyselých nebo alkalických činidel v různých prostředích. Přítomnost nitrilových skupin v molekule arylmethyletherů však vylučuje použití alkalických a kyselých

činidel v polárním prostředí, protože v takových případech, kromě demethylační reakce probíhají i hydrolytické a eliminační reakce. Průběh demethylace za použití alkalických činidel v nevodném prostředí je velmi pomalý a výtěžkově nevýhodný. Použití chloridu hlinitého v inertním prostředí odstraňuje výše uvedené problémy, je ekonomicky výhodné, např. ve srovnání s použitím Lewisových kyselin odvozených od boru (BCl_3 , BBr_3), a navíc poskytuje požadované produkty ve vysokých výtěžcích.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí ethylskupinu, je již látkou známou, která byla připravena podle čs. autorského osvědčení č. 194 589, izolací z reakční směsi, jako vedlejší produkt při přípravě 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2,3-dikyano-1-methoxynaftalenu.

Látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R, jsou látky známé a snadno připravitelné podle čs. autorského osvědčení č. 194 589 a č. 200 094. Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplynou z následujícího příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. Teploty tání látek byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

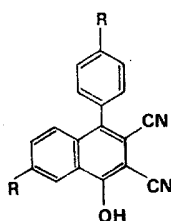
4-Fenyl-2,3-dikyano-1-naftol

K roztoku 28,4 g (10 mmol) 4-fenyl-2,3-dikyano-1-methoxynaftalenu v 600 ml dichloroethanu se přidá za míchání po částech 39,9 g (30 mmol) bezvodého chloridu hlinitého a reakční směs se míchá po dobu 3 hodin, při teplotě 20 až 25 °C. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se suchý odparek rozmíchá ve směsi 200 g ledu a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, sraženina produktu se rozmíchá, odsaje, promyje teplou vodou a vysuší. Surový produkt po krystalizaci z chloroformu poskytne látku o teplotě tání 268 až 270 °C.

Analogickým postupem za použití 7-methyl-4-/4-methylfenyl/-2,3-dikyano-1-methoxynaftalenu jako výchozí látky se připraví 7-methyl-4-/4-methylfenyl/-2,3-dikyano-1-naftol, teplota tání 278 až 280 °C (benzen-ethanol), a za použití 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2,3-dikyano-1-methoxynaftalenu se připraví 7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2,3-dikyano-1-naftol, teplota tání 234 až 236 °C (chloroform).

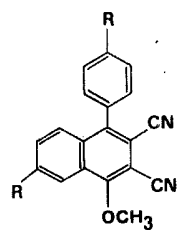
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 4-aryl-2,3-dikyano-1-naftolu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku, methyl- nebo ethylskupinu, vyznačující se tím, že se látky obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R je totéž co ve vzorci I, demethylují bezvodým chloridem hlinitým, použitým v množství 3 až 6 molekvivalentů, v inertním prostředí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí dichlormethanu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.