



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231208

(11)

(51)

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6109-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 63/38

(40) Zveřejněno 15 03 84

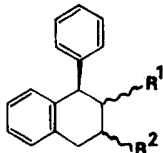
(45) Vydáno 15 06 86

(75)
Autor vynálezu

KRÁLOVEC JAROSLAV ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu

Způsob výroby derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-
tetrahydronaftalenu obecného vzorce I

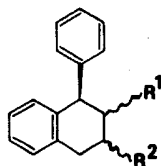


(I),

ve kterém R^1 a R^2 značí skupinu karboxylovou nebo R^1 a R^2 tvoří spolu dohromady seskupení CO-O-CO, přičemž substituenty R^1 a R^2 mohou zaujímat navzájem a vůči fenylové skupině různé prostorové polohy, při němž se kondenzuje za přítomnosti jodidu sodného nebo zinku v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel alfa-(2-brommethylfenyl)-fenylmethylbromid a maleinanhydridem ve smyslu Diels-Alderovy reakce.

Uvedené deriváty jsou výchozími surovinami pro syntézu farmakologicky aktivních látek, zvláště potenciálních chemoterapeutik rakoviny.

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu obecného vzorce I,



(I),

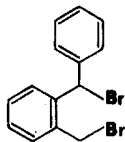
ve kterém R^1 a R^2 značí skupinu karboxylovou nebo R^1 a R^2 tvoří spolu dohromady seskupení CO-O-CO, přičemž substituenty R^1 a R^2 mohou zaujímat navzájem a vůči fenylové skupině různé prostorové polohy.

1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenový skelet je součástí lignánů, přírodních látek s pestrými biologickými aktivitami. Nejznámější z nich podofylotoxin, epipodofylotoxin, peltatin, ale i řada dalších přírodních substancí nacházejí uplatnění v chemoterapii rakoviny. Nezastupitelnou roli v klinické praxi hrají semisynthetické deriváty epipodofyletoxinu, preparáty VP-16 a VM-26, které jsou především nepostradatelnou součástí kombinací chemoterapie.

Deriváty 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu jsou vhodnými výchozími surovinami pro syntézu farmakologicky aktivních látek, zvláště se zaměřením na vývoj potenciálních chemoterapeutik rakoviny.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 jsou látky známé a lze je připravit redukcí vhodných derivátů 1-fenylnaftalenu působením amalgamu sodíku (viz např. Haworth D., Slinger F. H.: J. Chem. Soc. 1 321-1 327 (1940)). Tento postup však nespĺňuje požadavky na průmyslovou výrobu, z hlediska pracnosti, zacházení s nebezpečnými a jedovatými látkami a nemožnosti převodu do technologického měřítka.

Autoři vynálezu nyní našli, že látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , lze výhodně připravovat kondenzací látky vzorce II



(II)

s 2 až 10 molekvivalenty maleinanhydridu, za katalýzy jodidem sodným, použitým v množství 3 až 15 molekvivalentů, výhodně v množství 7 molekvivalentů, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu použitého rozpouštědla, nebo práškovým zinkem, použitým v množství 2 až 4 molekvivalentů, výhodně 4 molekvivalentů, v teplotním rozmezí od 0 až do 20 °C, přičemž se v obou případech reakce provádějí v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu.

Vlastní průběh cykloadičních reakcí spočívá ve vytvoření vhodného aktivního intermediárního dienového uspořádání, schopného vlastní cykloadiční reakce Diels-Adlerova typu, čehož se docílí použitím jodidu sodného nebo práškového zinku. Jako vhodné prostředí pro cykloadice lze použít dimethylformamid, tetramethylmočovinu, dimethylacetamid, hexamethylfosfotrisamid, nitromethan a dimethylsulfoxid, přičemž použití dimethylformamidu je zvláště výhodné z cenových důvodů i z hlediska zpracování reakční směsi.

Po proběhnutí cykloadičních reakcí se reakční směsi zpracují obvyklými postupy, např. po naředění reakční směsi vodou nebo zředěnou minerální kyselinou se vyloučené surové produkty izolují odsátím nebo vyjmutím do vhodného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou a přečistí se frakční krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu, obvykle silikagelu.

Použitý katalytický systém pro kondenzace maleinanhydridu s látkou vzorce II a provedení reakce ovlivňuje vznik a zastoupení produktů kondensace. Použití jodidu sodného vede ke vzniku směsi dikarboxylové kyseliny a jejího anhydridu, přičemž prostorové uspořádání substituentů v polohách 2 a 3 je odlišné (cis-trans), než v případě kondenzace katalysované zinkem, kdy vzniká pouze anhydrid dikarboxylové kyseliny s uspořádáním cis-cis.

Výchozí látka vzorce II je sloučenina známá /viz např. Bream J. M., Schmutz J.: *Helv. Chim. Acta* **60**, 2872-80 (1977)/.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I jsou uvedeny v příkladech provedení, které však rozsah vynálezu neomezuje. Teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklad 1

Kyselina 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylová a její anhydrid cis (1:2) trans (2:3) forma

K roztoku 1,3 g (3,8 mmol) alfa-(2-bromethylfenyl)fenylmethylbromidu a 2,1 g (21,4 mmol) maleinanhydridu ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 4,0 g (25 mmol) jodidu sodného a reakční směs se zahřívá za míchání na olejové lázni (100 °C) po dobu 2 h. Po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C se uvolněný jod odstraní ekvivalentním množstvím 0,1 N roztoku hydrosiřičitanu sodného a reakční směs se vyextrahuje chloroformem. Chloroformové podíly se po vysušení bezvodým síranem sodným zahustí do sucha a surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na použití benzenu jako eluentu. Spojením prvních frakcí a jejich krystalizací se získá anhydrid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové o t.t. 197 až 199 °C (benzen-aceton), odpovídající cis-trans formě. V dalších frakcích se získá kyselina 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylová se stejným polohovým uspořádáním o t.t. 217 až 219 °C.

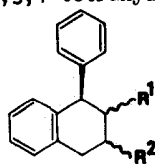
Příklad 2

Anhydrid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové cis(1:2)cis(2:3) forma

K roztoku 1,3 g (3,8 mmol) alfa-(2-bromethylfenyl)fenylmethylbromidu a 1,5 g (13,5 mmol) maleinanhydridu ve 20 ml dimethylformamidu se za míchání při teplotě 10 °C vnese po částech celkem 1,0 g (15 mmol) zinkového prachu v průběhu třech hodin. Po rozložení reakční směsi vodou a okyselení zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:10 obj/obj) na pH 4 byla vyloučená látka vyjmuta do chloroformu a zpracována jako v příkladě 1. Sloupcovou chromatografií (eluent benzen) se získá anhydrid kyseliny 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2,3-dikarboxylové o t.t. 155 až 157 °C (petrolether), což odpovídá cis-cis formě.

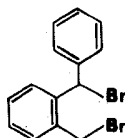
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R^1 a R^2 značí skupinu karboxylovou nebo R^1 a R^2 tvoří spolu dohromady seskupení CO-O-CO, přičemž substituenty R^1 a R^2 mohou zaujímat navzájem a vůči fenylové skupině různé prostorové polohy, vyznačující se tím, že se kondenzuje látka vzorce II



(II),

s 2 až 10 molekvivalenty maleinanhydridu v přítomnosti cyklizačních katalysátorů typu jodidu sodného nebo práškového zinku v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako cyklizační katalysátor použije 3 až 15 molekvivalentů jodidu sodného, výhodně 7 molekvivalentů, a reakce se provádí v rozmezí teplot od 20 °C do teploty varu použitého rozpouštědla.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako cyklizační katalysátor použije práškový zinek v množství 2 až 4 molekvivalentů a reakce se provádí v teplotním rozmezí od 0 °C do 20 °C.