

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 107440

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.11.76 (P. 193662)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 07.05.79

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1981

CELNIA

Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.². C07C 69/74
C07C 121/48

Int. Cl.³. C07C 69/74
C07C 121/48

Twórcy wynalazku: Marek Włostowski, Romana Jaworska, Tadeusz Jaworski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa;
Politechnika Warszawska, Instytut Chemii
i Technologii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,6-dwufenylofulwenu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,6-dwufenylofulwenu o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę nitrylową lub karboksyalkilową, która zawiera n-alkil o 1–4 atomach węgla, a X oznacza n-alkil o 1–7 atomach węgla, ω-halogeno-n-alkil o 1–6 atomach węgla, ω-alkoksyl-n-alkil o 1–6 atomach węgla, który w grupie alkoksylowej zawiera n-alkil o 1–4 atomach węgla, rodnik czterowodoropirany lub ω-alkilowęglano-n-alkil, w którym n-alkil zawiera 1–6 atomów węgla, a alkil w grupie alkilowęglanowej jest metylem lub etylem. Otrzymane pochodne są związkami nowymi, które mogą stanowić produkty pośrednie w syntezie nowych analogów prostaglandyn.

W literaturze fachowej nie opisano dotychczas metody otrzymywania pochodnych 6,6-dwupodstawionych fulwenów dowolnie podstawionych w pozycjach 2 i 3. Opisano poprzednio 2,3-dwukarbometoksy-6,6-dwufenylofulwen i 2,3-dwucyjano-6,6-dwufenylofulwen były otrzymywane bądź przez reakcję dwu-(2-pirydylo)-s-tetrazyny z produktem reakcji pomiędzy 6,6-dwufenylofulwenu a estrem metylowym kwasu acetylenodwukarboksylowego, bądź przez selektywną redukcję powyższego produktu i jego rozpad. Metod tych nie można uważać za metody ogólne, a symetryczne pochodne nie mają większego zastosowania. Metoda będąca przedmiotem wynalazku ma charakter ogólny i umożliwia syntezę szerokiej gamy związków.

W sposobie według wynalazku jako substraty stosuje się pochodne acetyleny, 6,6-dwufenylofulwen i pochodne s-tetrazyn. Pochodne acetyleny otrzymywane są według ogólnie znanych metod, opisanych np. w L. Brandsma „Preparative acetylenic chemistry”, Elsevier Publishing Company Amsterdam 1971. 6,6-Dwufenylofulwen jest otrzymywany prostą metodą z łatwo dostępnych surowców, polegającą na reakcji cyklopentadienu z benzofenonem w obecności metanolu sodowego. Pochodne s-tetrazyn otrzymuje się również w łatwy sposób, np. w wyniku reakcji aromatycznych nitrów z hydrazyną i utlenieniu otrzymanego produktu kwasem azotowym w kwasie octowym. Produkt reakcji pomiędzy pochodną acetyleny i 6,6-dwufenylofulwenu w następnym etapie poddaje się reakcji z aromatycznymi pochodnymi s-tetrazyn.

Sposobem według wynalazku świeżo krystalizowany 6,6-dwufenylofulwen poddaje się działaniu pochodnej acetyleny o wzorze ogólnym $X-C\equiv C-Y$, w którym X i Y mają podane wyżej znaczenie, aż do uzyskania

wymaganego stopnia konwersji. Zakończenie reakcji określa się przez badanie zużycia pochodnej acetyleny lub 6,6-dwufenylofulwenu zależnie od stechiometrii prowadzonej reakcji. Zużycie pochodnej acetyleny można określić np. mierząc zmniejszenie intensywności pasma $2200\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$ w widmie w podczerwieni odpowiadające wiązaniu podwójnemu, zaś zużycie fulwenu można określić przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Reakcję prowadzi się w temperaturze $20^{\circ}\text{--}190^{\circ}$, czas reakcji wynosi 1–25 godzin. Niekiedy korzystnie jest prowadzić reakcję poniżej 140°C przedłużając odpowiednio czas reakcji, co zmniejsza ilość produktów polimeryzacji 6,6-dwufenylofulwenu. Reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym stosując rozpuszczalniki aprotone, takie jak etery, etery cykliczne, węglowodory alifatyczne i aromatyczne. Niekiedy można zrezygnować ze stosowania rozpuszczalników, szczególnie gdy temperatura reakcji jest niska, a mieszanina reagentów stanowi układ monofazowy.

Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się pochodną acetylenową i ewentualnie rozpuszczalnik i uzyskany surowy produkt poddaje oczyszczaniu przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej. Niekiedy surowy produkt można użyć do dalszej reakcji bez oczyszczania. Jako rozpuszczalniki do krystalizacji korzystnie jest stosować węglowódz alifatyczny lub jego mieszaninę z węglowodorem aromatycznym i eterem. Chromatografię kolumnową dobrze jest prowadzić na tlenku glinowym o aktywności I–IV używając jako eluent mieszaninę węglowodorów alifatycznych i aromatycznych, eterów i niskowrzących estrów. W reakcji stosuje się nadmiar jednego z reagentów, przyczem stosunek pochodnej acetyleny do 6,6-dwufenylofulwenu wynosi 1 : 0,5–2.

Tak otrzymany produkt w stanie oczyszczonym lub surowym poddaje się sposobem według wynalazku reakcji w stosunku molowym 1 : 0,8–1 z aromatyczną pochodną s-tetrazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza 2-, 3- lub 4-pirydył, fenyl lub fenyl podstawiony w pozycji 2-, 3- lub 4- podstawnikiem takim jak: halogen, alkil, o 1–4 atomach węgla, grupa alkoksylowa, karboksylowa, hydroksylowa, karboksylalkilowa, nitrowa, aminowa i amidowa. Reakcję prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku korzystnie w chloroformie lub w chlorku metylenu, w temperaturze $0^{\circ}\text{--}100^{\circ}\text{C}$. Reakcja może być prowadzona w rozmaitych rozpuszczalnikach lub ich mieszaninie, w których użyta tetrazyna jest rozpuszczalna. Czas prowadzenia reakcji wynosi 0,5–40 godzin. Zakończenie reakcji można określić badając ilość wydzielonego w reakcji azotu. Produkt reakcji po odpędzeniu rozpuszczalnika poddaje się krystalizacji lub oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej.

Produktowi o wzorze ogólnym 1 towarzyszy zwykle pewna ilość nieprzereagowanej tetrazyny oraz produkt uboczny jakim jest pochodna pirydazyny o wzorze ogólnym 4. Związki te dają się zwykle oddzielić na drodze krystalizacji. W przypadku związków trudno krystalizujących konieczne niekiedy bywa stosowanie chromatografii kolumnowej, zwykle na tlenku glinowym I–IV stopnia aktywności, z użyciem jako eluentów węglowodoru, eteru, estru, chlorowcowęglowodoru, ketonu lub ich mieszanin. Produktami reakcji są barwne, krystaliczne związki.

Przykład I. 3,7 g dwufenylofulwenu i 2,3 g 1-karboetoksy-3-chloropropynu-1 ogrzewa się w 15 ml kumenu w temperaturze wrzenia. Po 12 godzinach odpędza się rozpuszczalnik i pozostałość krystalizuje się z 50 ml eteru naftowego. Otrzymuje się 4,5 g 2-chlorometylo-3-karboetoksy-7-benzhydrylidenobicyklo[2,2,1]heptadienu-2,5 o temperaturze topnienia $109\text{--}111^{\circ}\text{C}$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$ 250 nm, $\lg \epsilon = 4,27$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$:

obliczono: C 77,15% H 5,69%;

znaleziono: C 76,57%, H 5,61%

Przykład II. 3,5 g dwufenylofulwenu, 1,95 g 1-karbometoksy-3-metoksypropynu-1 i 15 ml kumenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 20 godzin. Odpędza się rozpuszczalnik i pozostałość krystalizuje z cykloheksanu. Otrzymuje się 3,8 g 2-metoksymetylo-3-karbometoksy-7-benzhydrylidenobicyklo[2,2,1]heptadienu-2,5 o temperaturze topnienia $92\text{--}93,5^{\circ}\text{C}$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$ 252 nm, $\lg \epsilon = 4,29$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3$:

obliczono: C 80,14%, H 6,27%;

znaleziono: C 80,87%, H 5,61%.

Przykład III. 1,0 g dwufenylofulwenu i 0,95 g 1-karboetoksy-3-etylowęglanopropynu-1 ogrzewano w 10 ml ksyleny w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin. Po odpędzeniu rozpuszczalnika przekrystalizowano całość z 25 ml mieszaniny eter etylowy- eter naftowy 1 : 1. Otrzymano 1,45 g 2-etylowęglanometylo-3-karboetoksy-7-benzhydrylidenobicyklo[2,2,1]heptadienu-2,5 o temperaturze topnienia $93\text{--}94^{\circ}\text{C}$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$ 252 nm, $\lg \epsilon = 4,27$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_5$:

obliczono: C 75,32% H 6,08%;

znaleziono: C 75,26% H 6,24%.

Przykład IV. 3,0 g dwufenylofulwenu i 1,6 g 1-cyanoheptynu-1 ogrzewano w temperaturze wrzenia w 13 ml eteru butylowego przez 25 godzin. Mieszaninę po reakcji poddano destylacji próżniowej zbierając

najpierw rozpuszczalnik a potem nieprzereagowany nityl. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml chloroformu i dodano 2,5 g dwu(2-pirydylo)-s-tetrazyny. Po 18 godzinach całość zagęszczono i rozpuszczono w 50 ml cykloheksanu. Roztwór sączy się, otrzymany osad odrzuca, a przesącz poddaje się chromatografii kolumnowej używając 50 g tlenku glinu II stopnia aktywności. Jako mieszaniny eluującej używa się cykloheksanu i benzenu 5:1. Otrzymuje się 1,8 g 2-pentylo-3-cyano-6,6-dwufenylofulwenu o temperaturze topnienia 57–60°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 236\text{--}8\text{nm}$, $\lg \epsilon = 4,13$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 358\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,444$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4$:

obliczono: C 88,58%, H 7,12%;

znaleziono: C 87,81% H 7,25%.

Przykład V. 3,0 g dwufenylofulwenu i 2,6 g eteru 3-karbometoksypropargiloczterowodoropiranowego ogrzewa się w 20 ml etylobenzenu w temperaturze wrzenia w ciągu 18 godzin. Z mieszaniny poreakcyjnej odpędza się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza się w 20 ml chloroformu. Do roztworu dodaje się 2,8 g dwu(4-pirydylo)-s-tetrazyny i całość ogrzewa we wrzeniu przez 3 godziny. Dalej przerabia się jak w przykładzie IV. Otrzymuje się 2,15 g 2-metylo(-2'-czterowodoropiranoksy)-3-karbometoksy-6,6-dwufenylofulwenu o temperaturze topnienia 111–112,5°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 236\text{--}8\text{nm}$, $\lg \epsilon = 4,26$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 354\text{--}6\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,42$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4$:

obliczono: C 77,58%, H 6,51%

znaleziono: C 77,59%, H 6,62%.

Przykład VI. 1,0 g 2-metoksymetylo-3-karbometoksy-7-benzhydrylidenobicyklo [2,2,1]heptadienu-2,5 i 0,2 g dwufenylo-s-tetrazyny ogrzewa się z 20 ml octanu etylu w temperaturze wrzenia przez 4 godziny. Po zakończeniu reakcji roztwór zagęszcza się i krystalizuje dwukrotnie z pentanu. Otrzymuje się 0,88 g 2-karbometoksy-3-metoksymetylo-6,6-dwufenylofulwenu o temperaturze topnienia 148–149°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 256\text{--}258\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,26$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 254\text{--}256\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,42$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{22}\text{O}_2\text{O}_3$:

obliczono: C 79,48%, H 6,06%;

znaleziono: C 79,13%, H 6,09%.

Przykład VII. Wychodząc z 2-etylowęglanometylo-3-karboetoksy-7-benzhydrylidenobicyklo [2,2,1]heptadienu-2,5 i dwu(3-nitrofenylo)-s-tetrazyny postępując jak w przykładzie VI otrzymuje się z wydajnością 88% 2-etylowęglanometylo-3-karbometoksy-6,6-dwufenylofulwen o temperaturze topnienia 113–114°C (eter etylowy-cykloheksan), $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 236\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,27$, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_2\text{OH}} = 358\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,43$.

Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$:

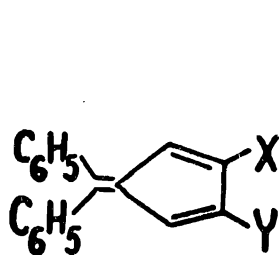
obliczono: C 74,24%, H 5,98%

znaleziono: C 73,22%, H 6,05%.

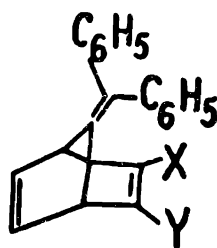
Budowa wszystkich otrzymanych związków została potwierdzona analizą widm w podczerwieni oraz MRJ.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,6-dwufenylofulwenu o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę nitylową lub karboksyalkilową, która zawiera n-alkil o 1–4 atomach węgla, a X oznacza n-alkil o 1–7 atomach węgla, ω -halogeno-n-alkil o 1–6 atomach węgla ω -alkoksy-n-alkil o 1,6 atomach węgla, który w grupie alkoksylowej zawiera n-alkil o 1–4 atomach węgla rodnik czterowodoropiranowy lub ω -alkilowęglano-n-alkil, w którym n-alkil zawiera 1–6 atomów węgla, a alkil w grupie alkilowęglanowej jest metylem lub etylem, z n a m i e n n y t y m, że pochodną acetyleny o wzorze ogólnym $\text{X}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, w którym X i Y mają podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z 6,6-dwufenylofulwenem w stosunku molowym 1:0,5–2 po czym otrzymany 7-benzhydrylidenobicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 o wzorze ogólnym 2, w którym X i Y mają podane znaczenie, po ewentualnym oczyszczeniu poddaje się reakcji z s-tetrazyną o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza 2-, 3- lub 4-pirydył lub fenyl ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub grupą hydroksylową, nitrową, karboksylową, karboalkoksylową, alkoksylową, alkilową, aminową lub amidową, w stosunku molowym 1:0,8–1, a następnie produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza.



wzót 1



wzót 2



wzót 3



wzót 4