



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 14.VI.1963 (P 119 309)

Pierwszeństwo: 29.X.1962 Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

MKP C 07 c 103/2

Opublikowano: 20.IX.1968

Współtwórcy wynalazku: Jerry Robert Daniel Mc Cormick, Jules Reichental

Właściciel patentu: American Cyanamid Company, Township of Wayne  
(Stany Zjednoczone Ameryki)

### Sposób wytwarzania pochodnych naftacenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych naftacenu, stosowanych do otrzymywania związków tetracyklinowych.

Pochodne naftacenu otrzymane sposobem według wynalazku odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym  $R_2$  oznacza wodór, karbonamid lub N-alkilokarbonamid,  $R_4$  oznacza wodór lub rodnik dwumetyloaminowy,  $R_5$  oznacza wodór, rodnik alkilowy lub alkoksylowy, każde z  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  i  $R_{10}$  oznacza wodór, halogen, rodnik hydroksylowy. Rodniki, alkilowy lub alkoksylowy oznaczają według wynalazku niższe rodniki o 1—6 atomach węgla, a halogen oznacza chlor, brom, jod lub fluor.

Jako przykład związku o wzorze 1 należy wymienić przede wszystkim 1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftaceno-2-karbonamid, który dla wygody nazwano „pretetramidem”, a z którego wychodzą się dalsze pochodne:

6-metylo-1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftaceno-2-karbonamid, czyli 6-metylopretetramid, 7-chloro-1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftaceno-2-karbonamid, czyli 7-chloropretetramid, 4-dwumetyloamino-1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftaceno-2-karbonamid, czyli 4-dwumetylopretetramid i 1, 3, 11, 12-tetrahydroksynaftaceno-2-karbonamid, czyli 10-desoksypretetramid. Pretetramidy otrzymuje się według wynalazku pod postacią substancji krystalicznych o charakterystycznych widmach absorbcyjnych i wysokich

2

temperaturach topnienia. Ogólnie biorąc związki te są rozpuszczalne w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych.

Związki o wzorze 1 wytwarza się przez poddanie reakcji w obecności kwaśnego środka kondensującego związku o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy,  $R_2$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenia i  $R'$  oznacza wodór, grupę hydroksylową lub niższą alkoksylową, ze związkiem o wzorze 3, w którym X oznacza wodór, halogen, grupę hydroksylową, niższą alkoksylową, albo obie wartości X połączone ze sobą oznaczają atom tlenu i tworzą w ten sposób część bezwodnika. Produkt pośredni, będący 6-hydroksynaftaceno-5, 12-chinonem lub naftaceno-6, 11-chinonem poddaje się redukcji.

Przykład takiej reakcji otrzymywania pochodnych pretetramidu podaje schemat I na rysunku, gdzie kondensuje się odpowiednio podstawionym 1, 3-dwuhydroksynaftalenem, przy czym reakcja prowadzi bądź do powstania pośredniego 6-hydroksynaftaceno-5, 12-chinonu jako produktu pośredniego, bądź do pośredniego naftaceno-6, 11-chinonu. Kiedy  $R'$  oznacza grupę hydroksylową lub niższą alkoksylową otrzymuje się jako produkt pośredni 6-hydroksynaftaceno-5, 12-chinon, a jeśli  $R'$  oznacza wodór lub niższy alkil, otrzymuje się jako produkt pośredni naftaceno-6, 11-chinon.

Związki pretetramidowe można wytworzyć również drogą kondensacji odpowiednio podstawionego naftalenu z odpowiednio podstawionymi kwasami ftalowymi, estrami ftalowymi i halogenkami kwasu ftalowego.

Kondensację prowadzi się w ogólnych warunkach reakcji Friedel-Craftsa z zastosowaniem jako katalizatora np. bezwodnika borowego, kwasu siarkowego, bezwodnika chlorku glinu lub bezwodnego chlorku żelazowego. Kondensację można prowadzić w wysokowrzącym, obojętnym rozpuszczalniku lub w stopionej masie, takiej jak bezwodnik borowy lub eutektyk chlorku sodowego i chlorku glinowego, w temperaturze ponad 100°C.

Redukcję powstałych naftaceno-ochinonów do odpowiednich 5, 6-dezoksypochodnych można przeprowadzić jakimkolwiek ze znanych sposobów redukcji 1-hydroksyantrachinonów do odpowiednich 9-antranonów, opisanych w literaturze chemicznej. Redukcję naftaceno-ochinonów do pretetramidów prowadzić można przy pomocy mieszanin metalo-kwasowych, np. cyna-HCl, cyna-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cyna-HBr, glin-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Zn-HCl, Zn-HJ, żelazo-HJ. Zastosować można sam kwas jodowodorowy lub jodowodór w obecności rozpuszczalnika nieredukującego się, podobnie jak w przykładach I i II. Można zastosować również środki o wyższym potencjale redukcyjnym niż jodowodór w obecności katalitycznej ilości jodowodoru, takie jak np. kwas fosforawy, kwas podfosforawy lub siarka. Korzystne jest katalityczne uwodornienie za pomocą żelazowców lub metali szlachetnych, przy czym w pewnych przypadkach konieczna jest ostrożność w celu zapobieżenia zbyt daleko posuniętej redukcji. Szczególnie korzystnymi katalizatorami są katalizatory rodowe, niklowe i paladowe. Stosowane ciśnienie wynosi 1–100 atm.

Stosuje się również kombinacje metali z alkali-ami, takimi jak stop Raney'a (Ni-Al) + NaOH oraz Zn + NH<sub>4</sub>OH. Korzystne jest także zastosowanie soli redukujących, np. SnCl<sub>2</sub> + kwas oraz soli tytanowych i chromawych.

W pewnych przypadkach korzystne jest zastosowanie układów metali, takich jak Zn-Cu i Zn-Hg, przy czym czynnik redukujący wytwarza się elektrolitycznie, np. przez elektrolizę roztworu chinonu w kwasie octowym lodowatym, zawierającym jony jodowe lub cynowe przy katodzie.

Reduktory oraz katalizatory regeneruje się również za pomocą innych źródeł wodoru takich jak NaBH<sub>4</sub> na katalizatorze z metali szlachetnych, hydrazyna na katalizatorze niklowym, amalgamat zawierający katalityczne ilości jonów jodowych, albo amoniak w połączeniu z katalizatorem dysocjującym amoniak.

Grupę karbonylową przy C<sub>5</sub> lub C<sub>6</sub> można usunąć przy pomocy innych sposobów takich jak redukcja Wolfa-Kishnera z zastosowaniem hydrazonu.

W odmianie sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez poddanie reakcji w obecności kwaśnego środka kondensującego związku o wzorze 4, w którym R

oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, każde z R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> i R<sub>10</sub> oznacza wodór, halogen, grupę hydroksylową, z związkiem o wzorze 5, w którym X oznacza halogen, grupę hydroksylową, albo obie wartości X połączone ze sobą oznaczają atom tlenu i tworzą część bezwodnika, R<sub>2</sub> oznacza wodór, karbonamid lub N-alkilokarbonamid i R<sub>4</sub> oznacza wodór lub grupę dwumetyloaminową. Schemat II przedstawia taką reakcję odpowiednio podstawionego naftalenu z odpowiednio podstawionym bezwodnikiem kwasu 3, 5-hydroksyftalowego. Taką kondensację można również przeprowadzić w warunkach reakcji Friedel-Craftsa, a redukcję pośredniego 6-hydroksynaftaceno-5, 12-chinonu prowadzi się tak jak w uprzednio opisanym sposobie.

Podobnie jak poprzednio kwasy ftalowe, estry ftalowe i ftalowe halogenki kwasowe są równoważne z odpowiednio podstawionymi bezwodnikami ftalowymi.

W przypadku braku grupy 2-karbonamidu, grupę tę wprowadza się po zredukowaniu położu chinonu do stopnia hydrochinonu lub antranonu.

Na przykład dla wytworzenia pretetramidu z 1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftacenu stosuje się sposób Gattermanna-Kocha lub Reimera-Tiemana, przy czym pośredni aldehyd można łatwo przeprowadzić w amid poprzez oksym i nityl. Reakcję tę przedstawia schemat III. Jeżeli zamiast 2-dekarbonamidopretetramidu (1, 3, 10, 11, 12-pentahydroksynaftacenu) zastosuje się jego analog 2-acetylowy, można go utlenić lub przekształcić w reakcji z jodoformem do kwasu karboksylowego, który następnie przekształca się w amid, albo można wytworzyć ester 2-karboksylowy, który następnie przekształca się w amid na drodze amonolizy.

Wynalazek wyjaśniają bliżej nie ograniczając jego zakresu następujące przykłady:

Przykład I. Do 263 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 296 mg bezwodnika ftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Substancje te miesza się dokładnie w moździerzu i wprowadza do kolby, umieszczonej na łaźni olejowej podgrzanej do temperatury 200°C. Reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin, po czym masę ochładza się i gotuje na łaźni wodnej z 50 ml 6 n kwasu solnego. Po odsączeniu zbiera się surowy 1, 3, 6, 11-czterohydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamid, który przemywa się i suszy w próżni. Otrzymuje się 440 mg produktu. Ten surowy chinon oczyszcza się następnie przez ekstrakcję chloroformem z roztworu dwumetyloformamidowo-wodno-trójetyloaminowego. Otrzymuje się około 150 mg produktu, który rozpuszcza się w 5 ml p-chlorofenolu, po czym dodaje 2 ml wrzącego kwasu jodowodorowego i 200 mg dwuzasadowego podfosforynu potasowego. Następnie mieszaninę chłodzi się i przesącza. Po wymyciu kolejno wodą, acetonem, eterem i wysuszeniu w próżni otrzymuje się 97 mg 10-dezoksypretetramidu.

### Przykład II. Synteza pretetramidu.

Do 615 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 385 mg bezwodnika 3-hydroksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Substancje te miesza się dokładnie w moździerzu i wprowadza do kolby, umieszczonej na łaźni olejowej podgrzanej do temperatury 200°C. Reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin, po czym masę chłodzi się i gotuje z 50 ml 6 n kwasu solnego na łaźni wodnej. Po odsączeniu zbiera się osad surowego 1, 3, 6, 10, 11-pięciohydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamidu, który rozpuszcza się w 5 ml p-chlorofenolu, po czym dodaje się 2 ml wrzącego kwasu jodowodorowego i 200 mg podfosforynu potasowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi się ją i przesącza. Osad przemywa się kolejno wodą, acetonem i eterem i suszy w próżni, otrzymując 97 mg krystalicznego pretetramidu.

Przykład III. Do 277 mg N-metylo-1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 296 mg bezwodnika ftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się 272 mg N-metylo-1, 3, 6, 11-czterohydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamidu. Tak otrzymany chinon w ilości 150 mg redukuje się jak w przykładzie I i otrzymuje 99 mg 10-dezoksy-N-metylopretetramidu jako produktu reakcji.

Przykład IV. Do 277 mg N-metylo-1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 164 mg bezwodnika 3-hydroksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się 100 mg N-metylo-1, 3, 6, 10, 11-pięciohydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamidu i 56 mg N-metylopretetramidu z kolejnej reakcji redukcji.

Przykład V. Do 264 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 402 mg kwasu 3,6-dwuhydroksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Substancje te miesza się dokładnie w moździerzu i wprowadza do kolby umieszczonej na łaźni olejowej o temperaturze 200°C. Reakcję prowadzi się w ciągu 30 minut, po czym stopioną masę gotuje się z 50 ml 6 n kwasu solnego na łaźni wodnej. Po przesączeniu zebrany osad przemywa się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy 1, 3, 6, 7, 10, 11-sześćhydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamid, który następnie oczyszcza się przez ekstrakcję 1% roztworem trójetyloaminy w czterowodorofuranie.

Otrzymuje się 350 mg produktu, który rozpuszcza się w 5 ml p-chlorofenolu, po czym do roztworu dodaje się 2 ml wrzącego kwasu jodowodorowego i 200 mg dwuzasadowego podfosforynu potasowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, następnie chłodzi i przesącza. Po wymyciu kolejno wodą, acetonem i eterem oraz wysuszeniu w próżni

otrzymuje się 147 mg krystalicznego 7-hydroksypretetramidu.

Przykład VI. Do 269 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 449 mg bezwodnika 3, 6-dwucetoksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując tak jak w przykładzie V otrzymuje się 20 mg surowego chinonu, który następnie redukuje się do 7-hydroksypretetramidu.

Przykład VII. Do 263 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 400 mg kwasu 3, 5-dwumetoksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując tak jak w przykładzie V otrzymuje się 425 mg surowego 1, 3, 6, 8, 10, 11-sześćhydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamidu i następnie 180 mg oczyszczonego chinonu, który redukuje się do 8-hydroksypretetramidu.

Przykład VIII. Do 263 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 384 mg kwasu 3, 4-dwumetoksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując tak jak w przykładzie V otrzymuje się 243 mg 1, 3, 6, 9, 10, 11-sześćhydroksynaftaceno-5, 12-chinono-2-karbonamidu i kolejno 91 mg 9-hydroksypretetramidu.

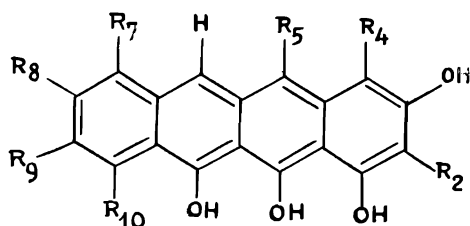
Przykład IX. Do 266 mg 1, 3-dwuhydroksy-5, 8-dwumetoksynaftaleno-2-karbonamidu dodaje się 400 mg bezwodnika 3, 4-dwumetoksyftalowego, 2 g chlorku sodowego i 10 g bezwodnego chlorku glinowego. Postępując tak jak w przykładzie V otrzymuje się 452 mg surowego chinonu, po oczyszczeniu 122 mg, który następnie redukuje się do 9-hydroksypretetramidu.

### Zastrzeżenia patentowe

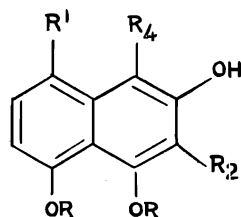
1. Sposób wytwarzania pochodnych naftacenu o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_2$  oznacza wodór, karbonamid lub N-alkilokarbonamid,  $R_4$  oznacza wodór lub rodnik dwumetyloaminowy,  $R_5$  oznacza wodór, rodnik alkilowy lub alkoksyłowy, każde z  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  i  $R_{10}$  oznacza wodór, halogen, rodnik hydroksyłowy, przy czym rodnik alkilowy lub alkoksyłowy oznacza rodnik o 1–6 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy,  $R_2$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenia i  $R'$  oznacza wodór, rodnik hydroksyłowy, lub niższy alkoksyłowy, poddaje się reakcji w obecności kwaśnego środka kondensującego ze związkiem o wzorze 3, w którym X oznacza wodór, halogen, rodnik hydroksyłowy, niższy rodnik alkoksyłowy, albo obie wartości X połączone ze sobą oznaczają atom tlenu i tworzą w ten sposób część bezwodnika, po czym otrzymany 6-hydroksynaftaceno-5, 12-chinon lub naftaceno-6, 11-chinon poddaje się redukcji.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 4, w którym R oznacza wodór lub niższy rodnik alkilowy, każde

z  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  i  $R_{10}$  oznacza wodór, halogen lub rodnik hydroksylowy, poddaje się reakcji w obecności kwaśnego środka kondensującego ze związkiem o wzorze 5, w którym X oznacza halogen, grupę hydroksylową, albo obie war-

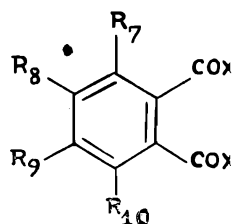
i tworzą część bezwodnika,  $R_2$  oznacza wodór, karbonamid lub N-alkilokarbonamid i  $R_4$  oznacza wodór lub grupę dwumetyloaminową, po czym otrzymany 6-hydroksynaftaceno-5, 12--chinon poddaje się redukcji.



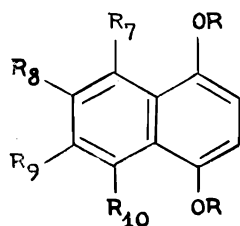
WZÓR 1



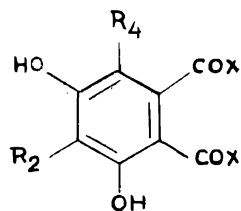
WZÓR 2



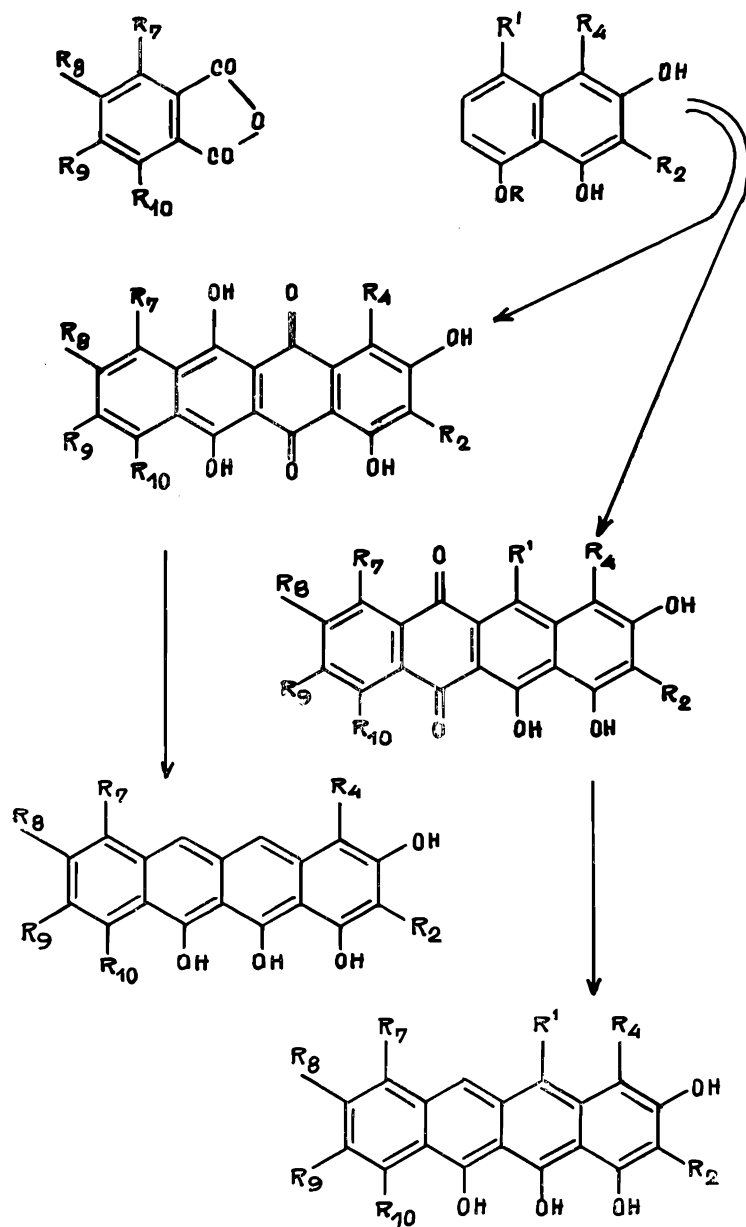
WZÓR 3

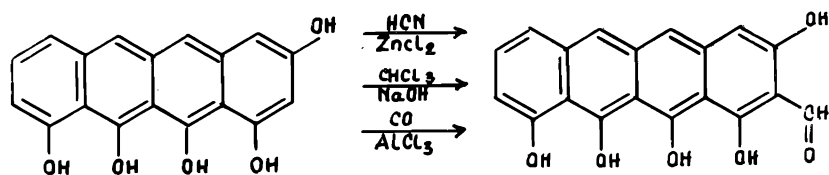


WZÓR 4



WZÓR 5

*Schemat I*

Schemat IIISchemat II