

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(18)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217732
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/83

(22) Přihlášeno 18 12 80
(21) (PV 9023-80)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

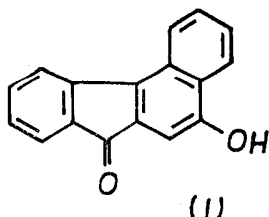
(54) Způsob výroby 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu

1

2

Vynález se týká nového způsobu přípravy 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenonu, spočívajícího v tom, že se ester-kyselina difenylitakonová cyklisuje postupně kyselinou polyfosforečnou, acetanhydridem s octanem alkalického kovu a vzniklý 5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluorenu se bez izolace hydrolyzuje vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu alkalického kovu.

Vynález se týká nového způsobu výroby 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu vzorce I,



který je ve srovnání se způsobem výroby popsaným v čs. popise vynálezu k autorskému osvědčení č. 204 211 a č. 213 011 jednodušší a ekonomicky výhodnější.

Látka vzorce I je důležitým výchozím produktem pro syntézu biologicky aktivních derivátů benzo[c]fluorenu, zvláště pak látek s výrazným protinádorovým, protivirovým a interferonogenním účinkem. Bližší podrobnosti jsou uvedeny v čs. autorských osvědčeních č. 217 231, 213 940, 212 670 a 212 669.

Podle dosavadních postupů popsaných v popise vynálezu k čs. autorskému osvědčení č. 204 211 a č. 213 011 se látka vzorce I vyrábí reakcí kyseliny 4,4-difenyl-2,3-dibrombutenové s thionylchloridem, následující cyklisací vzniklého chloridu kyseliny 4,4-difenyl-2,3-dibrombutenové.

chloridem zinečnatým a kysličníkem fosforečným na 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftol, který se převede dimethylsulfátem na příslušný methylether, jenž reakcí s kyanidem mědným v teteramethylmočovině poskytne 4-fenyl-2,3-dikyano-1-methoxynaftalen, ze kterého se žádaná látka vzorce I připraví reakcí s kyselinou sírovou. Je zřejmé, že se jedná o několikastupňovou syntézu za použití obtížně přístupného prekursoru, cenných reagentů a při současné velké pracnosti celého syntetického postupu.

I jiné způsoby přípravy látky vzorce I popsané v literatuře mají tyto nevýhody: tak například Borsche [Justus Liebigs. Ann. Chem. **526**, 1 (1936)] vychází z 3-fenyl-2-indolyloctové kyseliny nebo z 1-fenyl-4-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny, popřípadě z esteru kyseliny 2,2-difenyl-tetrahydrofuran-3-karbové, vesměs přípravených mnohastupňovou syntézou.

Koelsch [J. Org. Chem. **26** 2590 (1961)] připravil látku vzorce I z kyseliny 3-benzoyl-4-fenyl-3-pentenové ve třech krocích, avšak s poměrně malým výtěžkem a za použití drahých činidel (Br_2) a vzniku agresivních produktů (HBr) oxidační reakce.

Na rozdíl od výše uvedených postupů jsme nyní našli, že látku obecného vzorce I lze vyrobit z levných a dobře přístupných výchozích látek, jednoduchým postupem a to bez izolace jakéhokoliv meziprojektu. Výchozí ester-kyselina difenylitakonová je

látka známá a snadno získatelná například podle Daub G. H., Johnson W. S.: J. Am. Chem. Soc. **70**, 418 (1948).

Podle vynálezu se látka vzorce I vyrobí tím způsobem, že se do reakce uvede ester-kyselina difenylitakonová a kyselina polyfosforečná při zvýšené teplotě, s výhodou při 80 až 100 °C, načež se reakční směs rozloží vodou nebo roztokem alkalického hydroxidu, vytřepe se do vhodného inertního, vodou nemísitelného rozpouštědla, s výhodou do chloroformu nebo dichlormethanu, rozpouštědlo se odpaří, odparek se uvede do reakce s acetanhydridem a octanem alkalického kovu, s výhodou s octanem sodným, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu acetanhydridu, načež se vzniklý O-acetylderivát 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu bez izolace hydrolyzuje přebytkem alkalického louhu v prostředí rozpouštědla vhodného pro tento typ hydrolytických reakcí, s výhodou ve směsích vody a nižších alifatických alkoholů, s výhodou vody a ethanolu, načež se z reakčního prostředí vysráží látka vzorce I úpravou hodnoty pH a izoluje se odfiltrováním nebo extrakcí do vhodného rozpouštědla s výhodou do chloroformu a nezreagovaná směs prekursorů obsažená v matečných loužích popřípadě ve vodném výtřepku se vrací zpět do reakce s acetanhydridem a octanem alkalického kovu.

Způsob výroby látky I podle vynálezu je podrobněji popsán v následujícím příkladu provedení, který však žádným způsobem neomezuje rozsah vynálezu.

Příklad 1

5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenón

Do 80 ml kyseliny polyfosforečné se vnesou 17 g (0,06 mol) ester-kyseliny difenylitakonové a směs se za míchání zahřívá na 85 až 90 °C po dobu 30 minut. Tmavá reakční směs se vlije do 300 ml vody a vytřepe 2 × 80 ml chloroformu. Organické výtřepky se spojí a odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá 120 ml acetanhydridu a 10 g octanu sodného a vaří se pod zpětným chladičem 2 hodiny. Po ochlazení na 20 °C se reakční směs sfiltruje, filtrát se zahustí při teplotě 75 °C a vakuu vodní vývěvy a odparek se hydrolyzuje 30ti minutovým varem směsí 60 ml 3N vodného roztoku KOH a 400 ml 20 % vodního ethanolu. Poté se pH reakční směsi upraví na hodnotu přibližně 7 a sraženina v nadpisu uvedeného produktu se promyje vodou a krystalizuje z kyseliny octové za vzniku produktu o teplotě tání 255 až 257 °C.

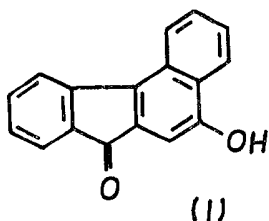
K filtrátu se přidá zředěná kyselina chlorovodíková až do pH = 2 a směs se vytřepe chloroformem, organický výtřepok se oddělí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se přelije směsí 60 ml acet-

anhydridu a 5 g octanu sodného a vaří se 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se reakční směs zpracuje způsobem popsáním

shora. Obdrží se v nadpise uvedený produkt o teplotě tání 255 až 257 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluorenu vzorce I



vyznačující se tím, že se do reakce uvede ester-kyselina difenylitakonová a kyselina polyfosforečná při teplotách 50 až 200 °C, s výhodou při 80 až 100 °C, načež se reakční směs rozloží vodou nebo roztokem alkalického hydroxidu, vytřepe se do vhodného inertního, s vodou nemísitelného rozpouštědla, s výhodou do chloroformu nebo di-

chlormethanu, rozpouštědlo se odpaří, odparek se uvede do reakce s acetanhydridem a octanem alkalického kovu, s výhodou s octanem sodným, při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu acetanhydridu, načež se vzniklý 5-acetoxy-7-oxo-7H-benzo[c]fluoren hydrolyzuje přebytkem alkalického louhu v prostředí rozpouštědla vhodného pro tento typ hydrolytických reakcí, s výhodou ve směsích vody a nižších alifatických alkoholů, s výhodou vody a ethanolu, načež se z reakčního prostředí vysráží látka vzorce I úpravou hodnoty pH a izoluje se odfiltrováním nebo extrakcí do vhodného rozpouštědla s výhodou do chloroformu a nezreagovaná směs prekursorů obsažená v matečných louzích popřípadě ve vodném výtřepku se vrací zpět do reakce s acetanhydridem a octanem alkalického kovu.