



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

200 094

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03.11.78
(21) PV 7187 - 78

(51) Int. Cl.³

C 07 C 49/83

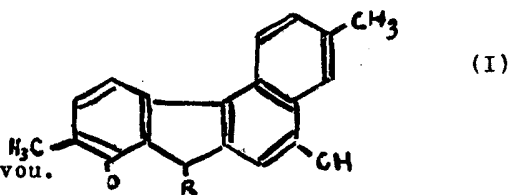
(40) Zveřejněno 30.11.79
(45) Vydáno 01.10.82

(75) Autor vynálezu KŘEPELKA JIŘÍ ing., CSc., PRAHA SEMONSKÝ MIROSLAV doc.dr.ing.DrSc., PRAHA
VANČUROVÁ IVA prom.chem., PRAHA ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., PRAHA
ROUBÍK JIŘÍ, PRAHA ŘEŽÁBEK KAREL MUDr.CSc., PRAHA

(54) Deriváty 3,9-dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)-fluorenu

1

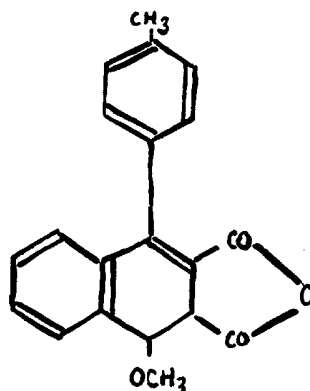
Vynález se týká derivátů 3,9-dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)-fluorenu obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou.

Látky obecného vzorce I vykazaly při biologickém hodnocení na zvířatech s transplantovatelnými nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Tak například 3,9-dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)-fluoren-6-karboxylová kyselina nebo 3,9-dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)-fluoren, podávané s.c. myším v dávce 100 mg/kg, kontinuálně po dobu 10 dnů, významně prodlužují dobu života léčených zvířat se sarkomy S 180 a S 37 ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat neléčených. Mimoto jsou látky obecného vzorce I cennými meziproducty pro syntézu dalších farmakologicky aktivních látek, zvláště například látek s účinkem protivirovým a interferogenerujícím a látek s antibakteriálním a dezinfekčním účinkem.

Látku obecného vzorce I, ve kterém R značí skupinu karboxylovou, lze připravit například z látky vzorce II



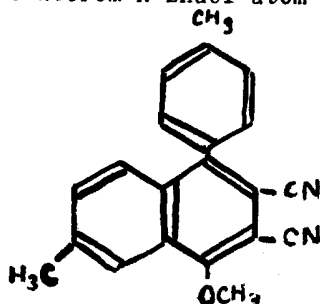
(II)

intramolekulární cyklizací, s použitím bezvodého chloridu hlinitého, například v množství 1 až 3 molekvivalentů v prostředí inertního rozpouštědla, například 1,2-dichlorethanu, při teplotě od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi.

Po cyklizaci se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem pro tento typ reakcí a surový produkt se přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo ze směsi rozpouštědel.

K intramolekulární cyklizaci látek vzorce II lze použít i jiných kyselé reagujících katalyzátorů, jako kyseliny sírové, polyfosforečné, chloridu ciničitého, titaničitého nebo jeho směsi s kysličníkem fosforečným, popřípadě ve vhodném prostředí a za vhodně zvolených reakčních podmínek. Tyto způsoby jsou však z ekonomického hlediska výtěžku méně vhodné.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, se připravuje z látky vzorce III

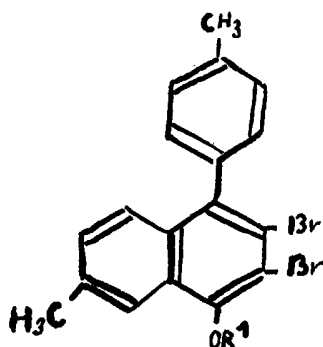


(III)

působením kyseliny sírové v prostředí kyseliny octové, při teplotách od 100 °C až do teploty varu reakční směsi. Po reakci se reakční směs nalije do vody. vyloučený organický podíl se odsaje a přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Vznik látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, z látky vzorce III spočívá v intramolekulární cyklizaci přechodně vzniklé monokarboxylové kyseliny působením kyseliny sírové.

Výchozí látky vzorce II a III se připravují sledem reakcí z kyseliny γ,γ -di-p-tolyl- α,β -dibromisokrotonové, která je známá a snadno připravitelná ve vysokém výtěžku (M.Semonský se sp., Collection Czechoslov.Chem.Comm. 40, 2869, 1975). Cyklizací chloridu kyseliny γ,γ -di-p-tolyl- α,β -dibromisokrotonové, připraveného obecnými metodami pro přípravu chloridů karboxylových kyselin, působením 1 až 3 molekvivalentu Lewisových kyselin, výhodně chloridu zinečnatého nebo jeho směsi s 10 až 50 % hmot. kysličníku fosforečného, v tavenině, při teplotách 20 až 100 °C, po dobu 1 až 8 hodin, se připraví látka obecného vzorce IV, ve kterém R¹ značí atom vodíku,



(IV)

jež reakcí se známými methylačními činidly poskytne látku vzorce IV, ve kterém R^1 značí methylskupinu. Tato látka se nitriluje reakcí s přebytkem kyanidu měďného v prostředí tetramethylmočoviny a poskytne látku vzorce III, která reakcí s kyselinou sírovou v prostředí kyseliny octové poskytne látku vzorce II.

Látka obecného vzorce IV, ve kterém R^1 značí methylskupinu, se připraví z látky obecného vzorce IV, ve kterém R^1 značí atom vodíku, působením 1 a 2 molekvivalentů methylačního činidla, v prostředí inertního rozpouštědla nebo vody, v přítomnosti látek vázících vznikající kyselinu, při teplotě 20 až 100 °C.

Látka vzorce III se připraví nitrilací látky obecného vzorce IV, ve kterém R^1 značí methylskupinu, s použitím 1 až 5 molekvivalentů kyanidu měďného v prostředí tetramethylmočoviny při teplotě od 100 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 8 hodin.

Látku vzorce II lze připravit reakcí látky vzorce III s kyselinou sírovou v prostředí kyseliny octové, výhodně při teplotě od 100 °C až k teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 16 hodin.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I a látek vzorce II, III, IV vyplývají z následujících příkladů provedení. V těchto příkladech byly uvedené teploty tání látek stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklad 1

7-Methyl-4-p-tolyl-2,3-dibrom- α -naftol

K suspenzi 311 g (0,73 mol) kyseliny γ, γ -di-p-tolyl- α, β -dibromisokrotonové v 1 000 ml tetrachlormethanu se přikape 96,5 g (0,81 mol) thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu a reakční směs se refluxuje za vyloučení vzdušné vlhkosti po dobu 2,5 hodiny. Po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se k odparku, chloridu kyseliny γ, γ -di-p-tolyl- α, β -dibromisokrotonové, přidá 150 g (1,1 mol) bezvodého chloridu zinečnatého a 22 g (15 % hmot.) kysličníku fosforečného a směs se zahřívá za míchání 2 hodiny na 80 °C. Získaná tavenina se po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C rozloží vodou a organické látky se vyjmou do chloroformu. Po zahuštění chloroformového extraktu se vyloučený produkt přečistí krystalizací z hexanu. Teplota tání produktu 176 až 177 °C.

Příklad 2

7-Methyl-4-p-tolyl-2,3-dibrom-1-methoxynaftalen

V roztoku 22 g (0,56 mol) hydroxidu sodného ve 280 ml vody se rozpustí 162 g (0,4 mol) 7-methyl-4-p-tolyl-2,3-dibrom- α -naftolu, přidá se 66 g (0,52 mol) dimethylsulfátu a reakční směs se za míchání zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se reakční směs extrahuje chloroformem, chloroformový extrakt se vysuší a zahustí ke krystalizaci. Surový produkt po překrystalizování z heptanu taje při 98 až 99 °C.

Příklad 3

7-Methyl-4-p-tolyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalen

K suspenzi 100,2 g (1,1 mol) kyanidu měďného ve 350 ml tetramethylmočoviny se za míchání přidá 121 g (0,29 mol) 7-methyl-4-p-tolyl-2,3-dibrom-1-methoxynaftalenu a reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 150 až 150 °C. Po oddestilování tetramethylmočoviny ve vakuu vodní vývěvy se odparek rozmíchá se směsí 900 ml benzenu a 100 ml methanolu. Po odfiltrování anorganických podílů se filtrát zahustí asi na 1/5 odvodního objemu a po zředění 200 ml methanolu se nechá krystalovat při teplotě 5 °C. Krystalizací surového produktu ze směsi benzen-methanol (1:5) se získá produkt s teplotou tání 179 až 181 °C.

Příklad 4

Anhydrid kyseliny 7-methyl-4-p-tolyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové

K suspenzi 20 g (0,064 mol) 7-methyl-4-p-tolyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 600 ml kyseliny octové a 300 ml vody se za míchání přikape 300 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se refluxuje 3,5 hodiny při teplotě 150 až 160 °C. Po ochlazení a zředění reakční směsi 3 litry vody se vyloučená organická látka odsaje a po promytí vodou vysuší. Surový produkt se vymaceruje za horka 750 ml benzenu a benzenový produkt se zahustí ke krystalizaci. Surový produkt se překrystaluje ze směsi benzen-methanol (1:2); teplota tání čisté látky je 159 až 162 °C.

Příklad 5

3,9-Dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren

K suspenzi 20 g (0,064 mol) 7-methyl-4-p-tolyl-2,3-dikyan-1-methoxynaftalenu v 670 ml kyseliny octové a 200 ml vody se přikape za míchání 600 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se refluxuje 5 hodin. Po ochlazení se směs zředí 3 litry vody, vyloučená sraženina se odsaje a po promytí vodou vysuší. Krystalizací surového produktu ze směsi chloroform-ethanol (1:1) se získá čistá látka složení $C_{19}H_{14}O_2$, která sublimuje od 260 °C.

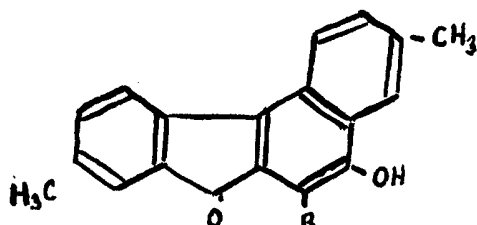
Příklad 6

3,9-Dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c)fluoren-6-karboxylová kyselina

K suspenzi 6,65 g (20 mmol) anhydridu kyseliny 7-methyl-4-p-tolyl-1-methoxynaftalen-2,3-dikarboxylové ve 200 ml dichlorethanu se přidá při teplotě 20 až 25 °C 5,6 g (42 mmol) bezvodého chloridu hlinitého a reakční směs se refluxuje 4 hodiny, pak se ochladí a rozloží nalitím do směsi 400 ml vody a 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vyloučený surový produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Krystalizací surového produktu ze směsi chloroform-ethanol (1:1) se získá čistá látka s teplotou tání 243 až 246 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 3,9-dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c) fluorenu obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu karboxylovou.

2. 3,9-Dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7H-benzo(c) fluoren.
3. 3,9-Dimethyl-5-hydroxy-7-oxo-7-H-benzo(c) fluoren-6-karboxylová kyselina.