



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 811

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 03 82
(21) PV 1735 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 303/18

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 11 84

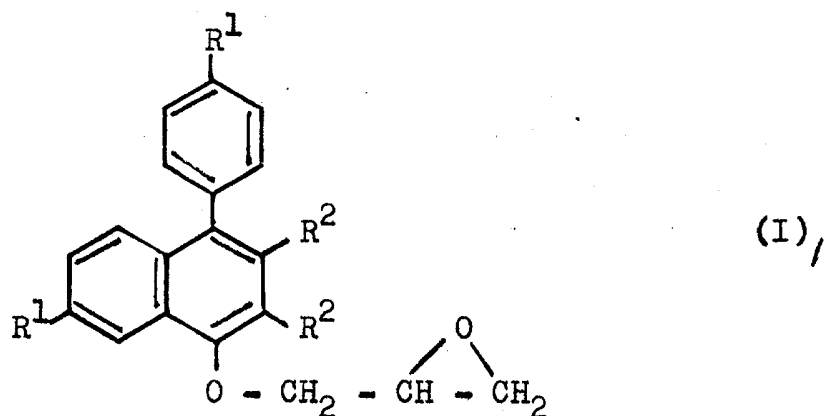
(75)
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
VLČKOVÁ DRAHUŠE, PRAHA

(54)

Způsob výroby derivátů 2,3-epoxypropanu

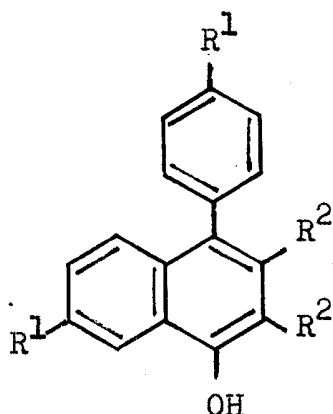
Vynález se týká způsobu výroby derivátů 2,3-epoxypropanu obecného vzorce I,



ve kterém R^1 značí atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu a R^2 značí atom chloru, bromu nebo nitrilovou skupinu.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , jsou vhodnými prekursory pro syntézu farmakologicky aktivních látek ze skupiny derivátů 4-aryl-1-naftolu, které lze považovat za jednoduché modely antineoplasticky účinných lignánů podofylotoxinového typu. Vzhledem ke skutečnosti, že antineoplastická aktivita látek této skupiny se výrazně mění v závislosti na charakteru substituce 4-aryl-1-naftolového skeletu v polohách 1, 2 a 3 (viz např. naše čsl. autorská osvědčení č. 195589, 201187, 203290, 203291, 207966, 210880, 212520), respektive původní sdělení Křepelka J. a sp.: Collection Czech.Chem.Comm. 45, 2695, 2700 (1980), 46, 1523, 2116 (1981)), lze látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , považovat za cenné meziprodukty pro přípravu látek s antineoplastickým nebo jiným biologickým účinkem.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , se podle vynálezu připravují alkylací látek obecného vzorce II,



(II)

224 811

ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, působením 1 až 10 molekvivalentů 1-chlor-2,3-epoxypropanu, výhodně 5 molekvivalentů, v prostředí nižšího alkoholu s 1 až 2 atomy uhlíku v řetězci, v přítomnosti alkalického hydroxidu, výhodně hydroxidu sodného, použitého v množství 1 až 2 molekvivalentů, výhodně 1,1 molekvivalentu, v rozmezí teplot od 0°C až do teploty varu použitého prostředí.

Po proběhnutí alkylační reakce se reakční směsi zpracují obvyklými způsoby, například po zahuštění do sucha a odstranění anorganických solí se surový produkt přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , lze připravit rovněž za užití jiných postupů nebo způsobů, běžných pro alkylace aromatické hydroxyskupiny, včetně použití katalysátorů fázového přenosu. Předností postupu podle vynálezu je jeho jednoduchost a nenáročnost, aplikovatelná na provozní podmínky.

Látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , jsou látky známé a snadno získatelné podle Křepelka J. a sp.: Collection Czech.Chem.Comm. 45, 2695, 2700 (1980) a našeho čs. autorského osvědčení

Praktické provedení alkylačních reakcí a způsob výroby látek podle vynálezu vyplýne z následujícího příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

1-(4-Fenyl-2,3-dibrom-1-naftyloxy)-2,3-epoxypropan

K roztoku 20 g (0,5 mol) hydroxidu sodného ve 400 ml methanolu se přidá 164,4 g (0,435 mol) 4-fenyl-2,3-dibrom-1-naftolu a po rozpuštění se najednou přilije za míchání 201 g (2,175 mol) 1-chlor-2,3-epoxypropanu a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 25°C

po dobu 2 dnů. Po odpaření do sucha se olejovitý odparek roztřepe mezi 300 ml chloroformu a 100 ml 2% roztoku hydroxidu sodného, chloroformový podíl se vyextrahuje 100 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se ke krystalisaci. Překrystalisováním surového produktu ze směsi chloroform - methanol (1:2), se získá látka o teplotě tání 124 až 126 °C.

Analogickým způsobem se připraví:

1-(4-fenyl-2,3-dikyano-1-naftyloxy)-2,3-epoxypropan, t.tání 173 až 175 °C (chloroform-methanol);

1-(7-methyl-4-/4-methylfenyl/-2,3-dibrom-1-naftyloxy)-2,3-epoxypropan, t.tání 121 až 122 °C (benzen);

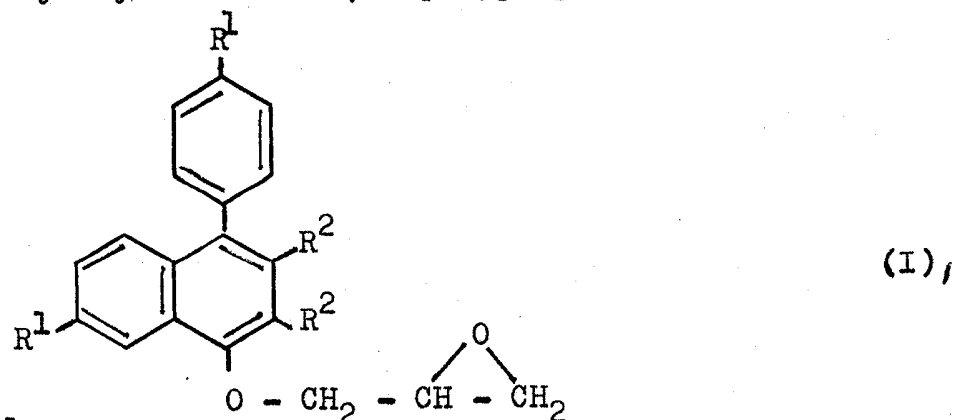
1-(7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2,3-dibrom-1-naftyloxy)-2,3-epoxypropan, t.tání 86 až 87 °C (benzen);

1-(7-ethyl-4-/4-ethylfenyl/-2,3-dichlor-1-naftyloxy)-2,3-epoxypropan, t.tání 61 až 64 °C (benzen).

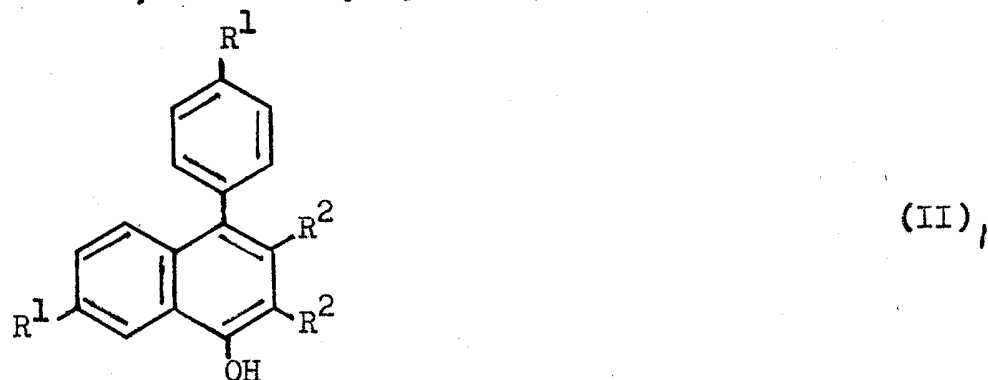
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 811

Způsob výroby derivátů 2,3-epoxypropanu obecného vzorce I,



ve kterém R^1 značí atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu a R^2 značí atom chloru, bromu nebo nitrilovou skupinu, vyznačující se tím, že se alkylují látky obecného vzorce II,



ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, působením 1 až 10 molekvivalentů 1-chlor-2,3-epoxypropanu, výhodně 5 molekvivalentů, v prostředí nižšího alkoholu, s 1 až 2 atomy uhlíku v řetězci, v přítomnosti alkalického hydroxidu, výhodně hydroxidu sodného, použitého v množství 1 až 2 molekvivalentů, výhodně 1,1 molekvivalentu, v rozmezí teplot od 0 °C až do teploty varu použitého prostředí.