



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203290
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 25 11 77
(21) (PV 7816-77)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 39/38

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 12 82

(75)

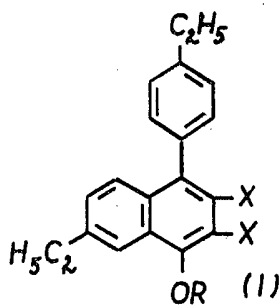
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc. a
ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., PRAHA

(54) Deriváty 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)- α -naftolu a způsob jejich výroby

1

Vynález se týká derivátů 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)- α -naftolu obecného vzorce I



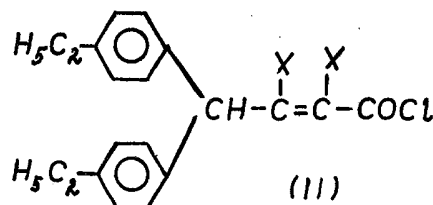
ve kterém R značí atom vodíku, methyl- nebo acetylskupinu a X značí atom chloru nebo bromu, a také způsobu výroby uvedených látek.

Látky obecného vzorce I, kde R a X mají výše uvedený význam, vykázaly při biologickém zkoušení na zvířatech s transplantovanými nádory antineoplastický účinek a jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Výrazný antineoplastický účinek byl např. zjištěn u 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftolu, který v dávce 100 mg/kg, podané orálně, zvýšil dobu přežití zvířat se sarkomem S-180 o 33 % a současně snížil velikost nádoru o

2

20 %. Analogický účinek vykázal 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-acetoxynaftalen, který v dávce 100 mg/kg, podané orálně, zmenšil velikost nádoru u myši se sarkomem S 37 o 24 %, při současném prodloužení doby přežití o 25 %.

Látky obecného vzorce I, kde R značí atom vodíku a X značí atom chloru nebo bromu, se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce II



ve kterém X má výše uvedený význam, které se intramolekulárně cyklizují:

a) působením 1 až 3 molekvivalentů Lewisových kyselin, výhodně chloridem zinečnatým nebo jeho směsí s 10 až 50 % váhovými kysličníku fosforečného, v tavenině, při teplotě 20 až 100 °C, po dobu 1 až 8 hodin;

b) působením 1 až 2 molekvivalentů fenolu nebo p-nitrofenolu v prostředí chlorovaného rozpouštědla, výhodně tetrachlor-

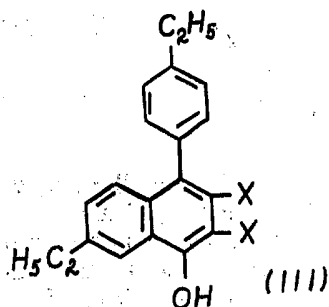
methanu nebo dichlorethanu, při bodu varu použitého rozpouštědla, po dobu 1 až 8 hodin.

Látky obecného vzorce II, tj. chlorid kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dichlor, respektive γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dibromisokrotonové, se snadno připraví běžnými metodami pro přípravu chloridů karboxylových kyselin, z kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dichlor, resp. γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dibromisokrotonové (postup přípravy kyselin γ,γ -diaryl- α,β -dihalogenisokrotonových, viz například Semonský M. a spol.: Collection Czech. Chem. Commun. 40, 2869 [1975]), výhodně podle postupu popsaném v popisu vynálezu v čs. autorském osvědčení č. 198 479.

Reakční směsi po intramolekulární cyklizaci látek obecného vzorce II, kde X má výše uvedený význam, se zpracují způsobem obvyklým pro tento typ reakce, například po rozložení reakční směsi vodou se látky vyjmou do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou a extrakty se zahustí a vyloučené produkty se překrystalizují [postup a)], nebo se těkavé složky oddestilují z reakční směsi za sníženého tlaku a surové produkty se promyjí vodou, vysuší a překrystalizují z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel [postup b)].

K přípravě látek obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku a X značí atom chloru nebo bromu, lze rovněž použít i jiných postupů, například přímé cyklizace kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dihalogenisokrotonových působením kyseliny polyfosforečné nebo sírové, nebo cyklizace látek obecného vzorce II, o výše uvedeném významu X, v prostředí inertních rozpouštědel působením kyslíčnicku hlinitého nebo křemičitého, ionexů nebo kyseliny sírové, při normální nebo zvýšené teplotě. Tyto postupy jsou však z hlediska výtěžnosti méně výhodné, protože poskytují směsi látek, které je nezbytné chromatograficky dělit na vhodném adsorbentu.

Látky obecného vzorce I, kde R značí methylskupinu a X má výše uvedený význam, se podle vynálezu připraví methylací látek obecného vzorce III



ve kterém X má výše uvedený význam, 1 až 2 molekvivalenty methylačního činidla, v prostředí inertního organického rozpouště-

dla nebo vody, za přítomnosti látek vázajících vznikající kyselinu, při teplotě 20 až 100 °C.

Jako methylačních činidel lze použít dimethylsulfátu ve vodně alkalickém prostředí (NaOH, KOH) nebo methyljodidu v prostředí dimethylformamidu za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného.

Látky obecného vzorce I, kde R značí acetyl skupinu a X značí atom chloru nebo bromu, se podle vynálezu připravují acylací látek obecného vzorce III, o výše uvedeném významu X, 1 až 2 molekvivalenty acetylchloridu v prostředí pyridinu a chloroformu, výhodně v poměru 1 : 1, nejprve při teplotě -5 až 0 °C, načež se reakce dokončí při teplotě 20 až 100 °C.

Reakční směsi po methylaci a acylaci látek se zpracují obvyklým způsobem, například po oddestilování těkavých složek za sníženého tlaku se reakční produkty překrystalizují z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R a X, jsou blíže uvedeny v příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. V příkladech provedení uvedené hodnoty teplot jsou vyjádřeny ve stupních Celsia, teploty tání látek jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklady provedení

Příklad 1

7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor- α -naftol

K roztoku 72,6 g (0,2 molu) kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dichlorisokrotonové ve 250 ml tetrachlormethanu se přidá 26,2 g (0,22 molu) thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu a reakční směs se refluxuje 2,5 hodiny. Po oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se k opdarku chloridu kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dichlorisokrotonové přidá 40,8 g (0,3 molu) bezvodého chloridu zinečnatého a 4 g kyslíčnicku fosforečného a reakční směs se zahřívá za intenzivního míchání na 80 °C po dobu 2 hodin. Získaná tavenina se po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C rozloží vodou a organické látky se vyjmou do chloroformu. Po zahuštění se vyloučený surový produkt přečistí krystalizací ze směsi chloroform-methanol (1 : 5) a získá se látka o teplotě tání 131 až 133 °C.

Příklad 2

7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftol

K roztoku 9,4 g (20 mmol) chloridu kyseliny γ,γ -bis(4-ethylfenyl)- α,β -dibromisokrotonové v 24 ml tetrachlormethanu se přidá 2,8 g (30 mmol) fenolu a reakční směs se

refluxuje 3 hodiny. Po ochlazení a oddestilování těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy a ochlazení olejovitého odparku na -5°C se vyloučí krystalický produkt, který se po odsátí a promytí teplou vodou (70°C) a methanolem, vysuší a překrystalizuje ze směsi chloroform-methanol (1:5). Získá se látka o teplotě tání 115 až 117°C .

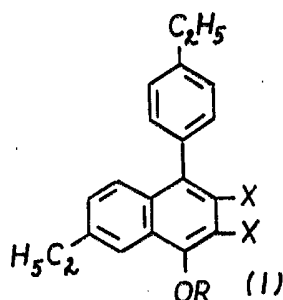
Příklad 3

7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-methoxynaftalen

V roztoku $22,3\text{ g}$ ($0,55\text{ molu}$) hydroxidu sodného ve 270 ml vody se rozpustí 174 g ($0,4\text{ molu}$) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftolu, přidá se $55,5\text{ g}$ ($0,44\text{ molu}$) dimethylsulfátu a reakční směs se zahřívá na teplotu 80°C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se reakční směs vyextrahuje chloroformem, chloroformový podíl se vysuší a zahustí ke krystalizaci. Srový produkt se překrystalizuje ze směsi chloroform-methanol (1:5); získá se látka o teplotě tání 81 až 82°C .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)- α -naftolu, obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku, methyl- nebo acetyl skupinu a X značí atom chloru nebo bromu.

2. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor- α -naftol.

3. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom- α -naftol.

4. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor-1-methoxynaftalen.

5. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-methoxynaftalen.

6. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor-1-acetoxynaftalen.

7. 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-acetoxynaftalen.

8. Způsob výroby látek obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku a X značí atom chloru nebo bromu, vyznačující se

Analogickým způsobem se připraví 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor-1-methoxynaftalen: teplota tání 87 až 88°C (benzen-ethanol).

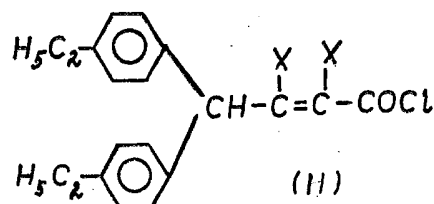
Příklad 4

7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor-1-acetoxynaftalen

K roztoku $6,9\text{ g}$ (20 mmol) 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dichlor- α -naftolu ve směsi 30 ml pyridinu a chloroformu (1:1), ochlazenému na 0°C , se přikape $3,14\text{ g}$ (40 mmol) acetylchloridu a reakční směs se refluxuje 2 hodiny. Po odpaření pyridinu za vakua vodní vývěvy se odparek rozpustí v chloroformu, vytřepe se 10% kyselinou solnou, vodou, vysuší se a zahustí ke krystalizaci. Krystalizací surového produktu z benzenu se získá látka o teplotě tání 104 až 106°C .

Analogickým způsobem byl připraven 7-ethyl-4-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-1-acetoxynaftalen: teplota tání 124 až 125°C (chloroform-ethanol).

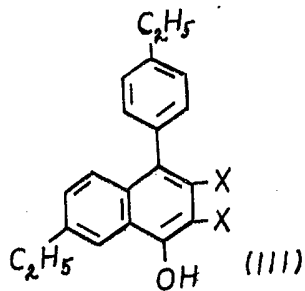
tím, že se intramolekulárně cyklizují látky obecného vzorce II



ve kterém X má výše uvedený význam, působením 1 až 3 molekvivalentů Lewisových kyselin, výhodně chloridu zinečnatého nebo jeho směsí s 10 až 50 % váhovými kysličníku fosforečného, v tavenině, při teplotě 20 až 100°C , po dobu 1 až 8 hodin.

9. Způsob výroby látek obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku a X značí atom chloru nebo bromu, podle bodu 8, vyznačující se tím, že se k intramolekulární cyklizaci použije 1 až 2 molekvivalentů fenolu nebo p-nitrofenolu v prostředí chlorovaného rozpouštědla, výhodně v tetrachlor-methanu nebo dichlorethanu, při teplotě varu použitého rozpouštědla, po dobu 1 až 8 hodin.

10. Způsob výroby látek obecného vzorce I- ve kterém R značí methylskupinu a X značí atom chloru nebo bromu, vyznačující se tím, že se látky obecného vzorce III



ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, methylují 1 až 2 molekvivalenty methylač-

ního činidla, výhodně dimethylsulfátu, v prostředí inertního organického rozpouštědla nebo vody, za přítomnosti látek vázajících vznikající kyselinu, při teplotě 20 až 100 °C.

11. Způsob výroby látek obecného vzorce I, ve kterém R značí acetyl skupinu a X značí atom chloru nebo bromu, vyznačující se tím, že se acetylují látky obecného vzorce III, ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, 1 až 2 molekvivalenty acetylchloridu v prostředí směsi pyridinu s chloroformem, výhodně v poměru 1:1, nejprve při teplotě -5 až 0 °C, načež se reakce dokončí při teplotě 20 až 100 °C.