



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214839

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 H 3/02

(22) Přihlášeno 15 08 80
(21) [PV 5630-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 08 79
[VI-1266] Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

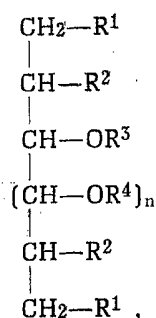
(72) Autor vynálezu VIDRA ILDIKÓ a INSTITÓRIS LÁSZLÓ dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R. T.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů alkoholických cukrů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů alkoholických cukrů obecného vzorce I,



(I)

kde znamenají

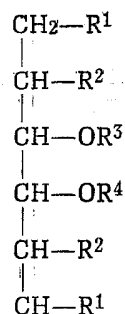
R¹ halogen,
R² hydroxyskupinu nebo
R¹ a R² dohromady kyslíkový můstek,
R³ methylovou skupinu,
R⁴ vodík, methylovou nebo acylovou skupinu a

n 0 nebo 1, s tím omezením, že v případě, kdy n znamená 0, odpovídá sterické postavení skupin R² a OR³ nezávisle na jejich významu konfiguraci xylitu; v případě, kdy n znamená 1, odpovídá sterické postavení skupin R², OR³ a OR⁴ nezávisle na jejich významu

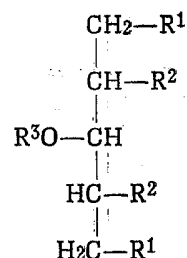
2

mu konfiguraci dulcitu, manitu nebo sorbitu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená 1, jsou definovány obecným vzorcem IA a sloučeniny obecného vzorce I, kde n znamená 0, jsou definovány obecným vzorcem IB.



(IA)

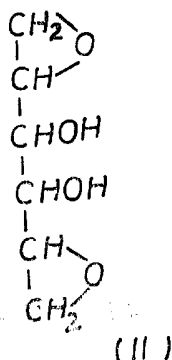


(IB)

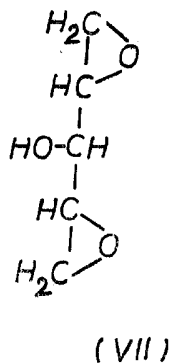
Sloučeniny obecných vzorců IA a IB nejsou ještě známy. Sloučeniny, které jsou analogické sloučeninám obecného vzorce IA, avšak obsahují v poloze 3,4 cyklický éter [dioxolanový kruh], jsou známy. Tyto terminální diepoxy-3,4-O-isopropylidenhexity a dihalogen-3,4-O-isopropylidenhexity nevykazují však žádný účinek zabraňující otokům [Arzneimittel Forschung 17, 145 až 149 (1967)].

Nyní bylo zjištěno, že se účinek cytostaticky působících 1,6-dihalogenxylytů nebo 1,2,4,5-dianhydroxylytů příznivě mění, když se sekundární hydroxyskupina nebo sekundární hydroxyskupiny nechají zreagovat s alkoxykupinou nebo alkoxykupinami, které potřebují jen malý prostor, na ether.

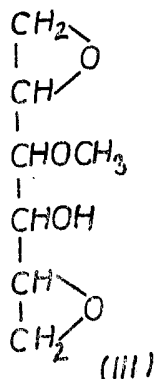
Podstata způsobu výroby nových derivátů alkoholických cukrů obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučeniny obecného vzorce II,



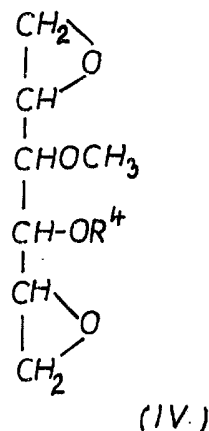
kde sterické postavení atomů odpovídá konfiguraci dulcitu, manitu nebo sorbitu, nebo dianhydroxylyt obecného vzorce VII



nechají zreagovat v přítomnosti katalyzátorů s diazomethanem, dimethylsíranem nebo methylhalogenidy, získané sloučeniny obecného vzorce III,



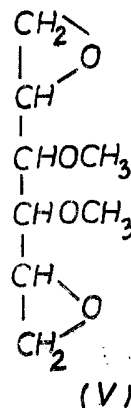
kde sterické postavení atomů je stejné jako shora, se pro výrobu acylderivátů obecného vzorce IV,



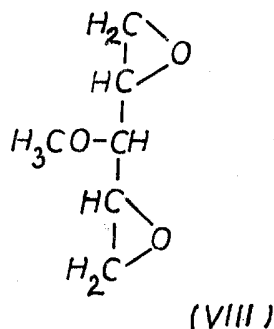
kde znamená

R⁴ alkanoylovou, aralkanoylovou nebo aroylovou skupinu,

nechají zreagovat v přítomnosti prostředku vážícího kyseliny s acylačním činidlem obecného vzorce R⁴X nebo (R⁴CO)₂O, kde R⁴ je acylová skupina a X znamená halogen, a popřípadě získané methylderiváty vzorce III obecného vzorce IV nebo vzorce V



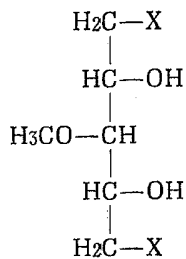
nebo methylderiváty vzorce VIII



pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI a IX,



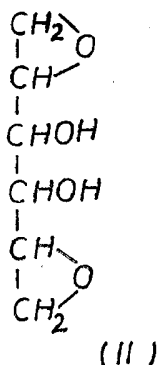
(VI)



(IX)

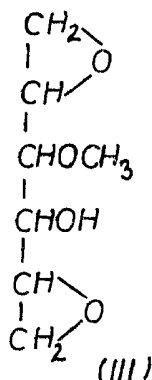
kde R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a X je halogen a sterické postavení substituentů sloučeniny obecného vzorce VI odpovídá konfiguraci manitu, dulcitu nebo sorbitu, nechají zreagovat s halogenvodíkovou kyselinou, a popřípadě se sloučeniny obecných vzorců VI nebo IX, kde sterické postavení substituentů je stejné jako shora, se pro výrobu sloučenin obecných vzorců III, IV nebo V nebo vzorce VIII nechají zreagovat s alkalickou sloučeninou.

Sloučeniny obecného vzorce IA se mohou vyrobit tak, že se 1,2-5,6-dianhydrohexity obecného vzorce II



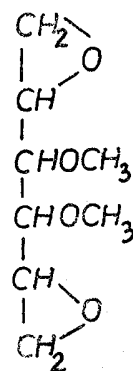
(II)

methylojí vhodným methylačním činidlem za takových podmínek, že oxyranové kruhy výchozí sloučeniny obecného vzorce II zůstanou nepoškozeny. V závislosti na podmínkách reakce vznikají monomethylderiváty obecného vzorce III



(III)

nebo dimethylderiváty obecného vzorce V.

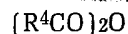


(V)

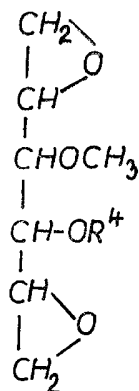
Sloučeniny obecného vzorce III, patřící pod pojem sloučenin obecného vzorce I, se mohou nechat zreagovat s vhodnými methylačními činidly na sloučeniny obecného vzorce V nebo, je-li to žádoucí, s alkylačním činidlem obecného vzorce



kde X znamená halogen, s výhodou brom, nebo s alkylačním činidlem obecného vzorce

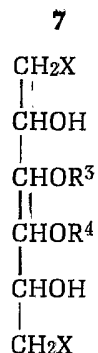


na acylderiváty obecného vzorce IV.



(IV)

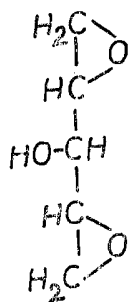
Může se postupovat také tak, že se monomethyldianhydrohexity obecného vzorce III nebo jejich acylderiváty obecného vzorce IV nebo dimethyldianhydrohexity obecného vzorce V nechají zreagovat s halogenovodíkovými kyselinami nebo halogenidy alkalických kovů na sloučeniny obecného vzorce VI.



(VI)

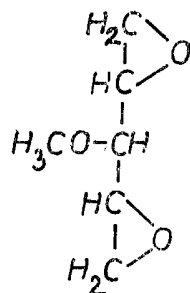
Ze sloučenin obecného vzorce VI lze pomocí vhodného alkalického prostředku odštěpujícího kyseliny vyrobit diepoxyderiváty obecných vzorců III, IV nebo V. Sloučeniny obecného vzorce III, IV, V a VI náležejí pod pojem sloučenin obecného vzorce I, jsou to speciální skupiny sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce IB se mohou vyrobit tak, že se 1,2-5,6-dianhydroxylyt obecného vzorce VII



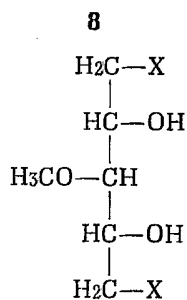
(VII)

methyduje vhodným methylačním činidlem za takových podmínek, že oxyranové kruhy výchozí sloučeniny zůstanou nepoškozeny. Tak se získá 3-methoxy-1,2-4,5-dianhydroxylyt vzorce VIII



(VIII)

a tato sloučenina se nechá popřípadě zreagovat s halogenvodíkovými kyselinami nebo halogenidy alkalických kovů na sloučeninu obecného vzorce IX.



(IX)

Zpracováním dihalogensloučeniny obecného vzorce IX se vhodným alkalickým prostředkem, vážicím kyselinou, se získá sloučenina vzorce VIII. Sloučenina vzorce VIII, jakož i sloučeniny obecného vzorce II patří pod pojem sloučenin obecného vzorce I, jsou to speciální skupiny sloučenin podle vynálezu.

S překvapením bylo zjištěno, že methylace dianhydrohexitů obecného vzorce II nebo dianhydroxylytu obecného vzorce VII se může provádět za bezvodých podmínek bez poškození oxyranového kruhu, diazomethanem, dimethylsíranem nebo methylhalogenidy, a to:

a) V případě, že se jako methylační činidlo použije diazomethan, se může postupovat tak, že se roztok nebo suspenze dianhydrohexitu nebo dianhydroxylytu nechá zreagovat v přítomnosti katalyzátoru s diazomethanem. Diazomethan se může do reakční směsi buď zavádět v plynném stavu, nebo přikapávat jeho roztok. Jako katalyzátor se s výhodou používá kyselina fluorboritá, fluorid boritý, kysličníky alkalických kovů, kysličníky alkalických zemin, chlorid hlinitý a kysličník seleničitý, zejména pak bortrifluoridetherát.

b) Je také možné nechat zreagovat dianhydrohexity obecného vzorce II a dianhydroxylyt vzorce VII i při bezvodých podmínkách v přítomnosti alkalické sloučeniny s dimethylsíranem. Jako alkalická sloučenina se může použít hydrid kovu, s výhodou natriumhydrid. Jako rozpouštědlo přicházejí v úvahu ethery, s výhodou ethery používané při methylaci s diazomethanem.

c) Methylace se může provádět i methyljodidem nebo methylbromidem. V tomto případě se jako katalyzátor používá kysličník kovu nebo hydrid kovu, s výhodou kysličník stříbrný, kysličník vápenatý, kysličník strontnatý nebo kysličník barnatý a/nebo hydroxid kovu. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu dimethylformamid a dimethylsulfoxid.

Sloučeniny obecného vzorce III a V, získané methylací, jakož i sloučenina obecného vzorce VIII se mohou používat jako cytostatika samy o sobě, nebo se mohou nechat zreagovat na jiné deriváty alkoholických

cukrů podle vynálezu, vykazující také cytotatický účinek.

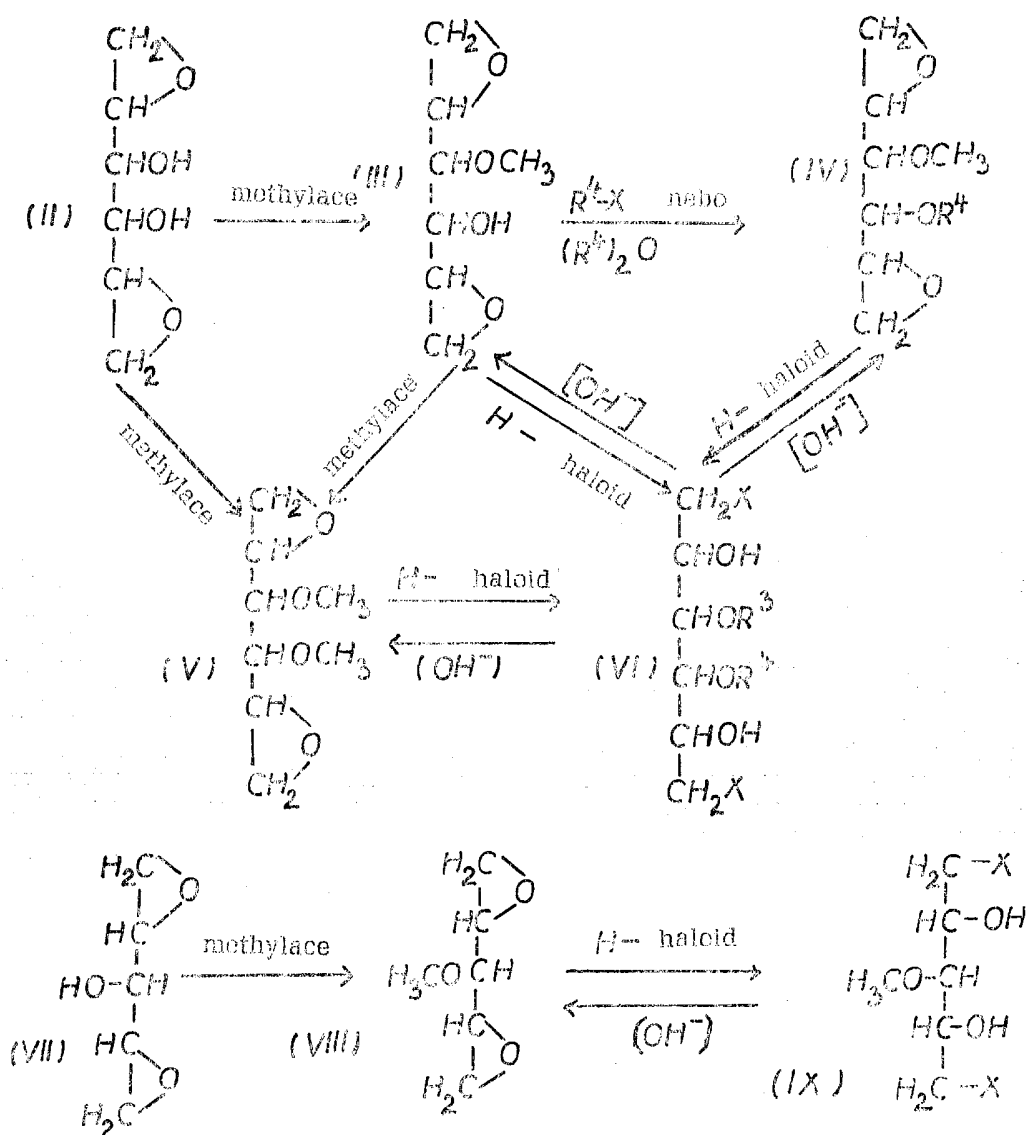
Jestliže se monomethylderiváty obecného vzorce III nechají zreagovat v přítomnosti prostředku vážícího kyseliny s acylačním prostředkem obecného vzorce R^4X nebo $(R^4CO)_2O$, získají se acylderiváty obecného vzorce IV. Jako prostředky vážící kyseliny se mohou používat prostředky vážící kyseliny obvyklé v organické chemii. Takovými jsou organické nebo anorganické prostředky vážící kyseliny, například terciární amíny, jako pyridin, pikoliny, trialkylaminy nebo uhličitany alkalických kovů nebo uhličitany alkalických zemin, hydrogenkarbonáty alkalických kovů a alkalických zemin a fosforečnany alkalických kovů a alkalických zemin. S výhodou se používají ty prostředky vážící kyseliny, které, popř. jejich během vázání kyselin vzniklé soli se dají z reakční směsi snadno odstranit. Při acylaci anhydridem kyselin octové se může použít jako prostředek vážící kyseliny například octan alkalického kovu. Prostředek vážící kyseliny má pouze za úkol posunout při vázání vznikajících kyselin rovnováhu reakce ve směru acylování produktu. Z tohoto důvodu není jejich výběr kritický.

Sloučenina obecného vzorce III, IV a V a sloučenina vzorce VIII se mohou nechat zreagovat s halogenvodíkovými kyselinami nebo s halogenidy alkalických kovů — kde halogen je chlor, brom nebo jod — na sloučeniny obecného vzorce VI nebo na sloučeninu vzorce VII. Zde lze postupovat dvěma různými způsoby. Dianhydroxysloučeniny se buď mohou nechat zreagovat s koncentrovaným roztokem halogenvodíkových kyselin

ve vodě, nebo se při šetrných reakčních podmínkách dianhydroxysloučeniny obecného vzorce III, IV a V a vzorce VIII rozpustí ve vodném roztoku soli alkalického kovu halogenvodíkových kyselin a k tomuto roztoku se přidá koncentrovaný roztok silné kyseliny, například kyseliny sírové nebo chloristé, za míchání v takovém časovém rozmezí, aby reakční směs vykazovala neutrální reakci (hodnota pH 6,5 až 7). Sloučeniny obecného vzorce VI a IX vyrobené uvedenými reakcemi patří pod pojem sloučenin obecného vzorce IA a IB.

Sloučeniny obecného vzorce VI a IX se mohou nechat popřípadě zreagovat s alkalickým prostředkem odnímajícím kyseliny na sloučeniny obecného vzorce III, IV nebo V nebo na sloučeninu vzorce VIII. Jako alkalický prostředek odnímající kyseliny přicházejí v úvahu všechny silné organické nebo anorganické báze. Tak se jako organické báze mohou s výhodou používat alkoholáty alkalických kovů a alkoholáty alkalických zemin nebo organické dusíkaté báze; jako anorganické báze se mohou s výhodou používat hydroxidy alkalických kovů nebo alkalických zemin, uhličitany alkalických kovů nebo alkalických zemin nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo alkalických zemin. Reakce se může provádět i s aniontoměničovými sloupci (OH= forma).

Následující reakce znázorňují výrobu sloučenin obecného vzorce IA a IB ze sloučenin obecného vzorce II, popřípadě ze sloučeniny vzorce VII. V reakčním schématu jsou uvedeny výhodné reaktanty.



Jestliže R^1 znamená halogen, může znamenat jakýkoliv halogen. Je výhodné, když R^1 znamená chlor, brom nebo jod, zejména pak brom.

Jestliže R^4 neznámá vodík nebo methylovou skupinu, nýbrž acylovou skupinu, mají alkanoylové skupiny rovný nebo rozvětvený řetězec, mají 2 až 10, s výhodou 2 až 6 atomů uhlíku a jsou substituovány jedním nebo více halogenatomy.

Jestliže R^4 znamená aralkanoylovou skupinu, má alkylová část 1 až 10, s výhodou 1 až 6 atomů uhlíku. Tyto alkylové skupiny mohou mít rovný nebo rozvětvený řetězec a mohou obsahovat na libovolném místě alkylového řetězce popřípadě substituovanou, s výhodou nesubstituovanou arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, s výhodou fenylovou skupinu. Výhodné aralkylové skupiny jsou fenypropionové a fenybutyrylové skupiny.

Jestliže R^4 je aroyl, mohou tyto skupiny být substituované nebo nesubstituované.

Aromatické skupiny obsahují s výhodou 6 až 10 atomů uhlíku a mohou obsahovat jako substituenty jako arylové části aralkanoylových skupin jeden nebo více atomů halogenu, nitroskupinu nebo nitroskupiny, trifluormethylovou nebo trifluormethylové skupiny, alkylovou skupinu nebo alkylové skupiny, fenylovou skupinu nebo fenylové skupiny, aminoskupinu nebo aminoskupiny nebo sulfonylovou skupinu nebo sulfonylové skupiny. Jako aroylová skupina je výhodná p-fenylbenzoylová skupina.

Halogeny ve významu X mohou být chlor, brom nebo jod. Haloidy mohou být s výhodou chloridy, bromidy nebo jodidy.

Biologická účinnost

Farmakologická účinnost zabraňující vzniku otoků sloučenin obecného vzorce IA a IB podle vynálezu je ukázána pomocí následujících sloučenin:

1,6-dibrom-1,6-dideoxy- -3,4-dimethoxydulcit	(DMDBD)
1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxy- dulcit	(DMDAD)
1,2-4,5-dianhydro-3-methoxylit	(DMDAX)

Zkoumání toxicity

ID₅₀-hodnoty u myší při intraperitoneálním podání jsou u

DMDBD	700 mg/kg
DMDAD	680 mg/kg
DMDAX	500 mg/kg

Účinek na Walkerův intramuskulární rakovinový sarkom

		Zabránění vzniku tumoru
DMDBD	1 × 50 mg/kg/ip	80 %
	1 × 100 mg/kg/ip	99 %
DMDAD	1 × 50 mg/kg/ip	55 %
	1 × 100 mg/kg/ip	80 %
DMDAX	1 × 100 mg/kg/ip	90 %

Účinek na S-180 subkutánní sarkom

DMDBD	8 × 50 mg/kg/ip	90 %
DMDAD	8 × 50 mg/kg/ip	80 %
DMDAX	8 × 50 mg/kg/ip	75 %

Na základě provedených zkoumání na jiných tumorech (L₁₂₁₀ leukémie myší, Yoshida sc. sarkom, P₃₈₈ ip. leukémie) bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce IA a IB podle vynálezu vykazují významný cytostatický účinek a že účinnost sloučenin podle vynálezu je větší než účinnost základních molekul.

Nové sloučeniny obecných vzorců IA a IB podle vynálezu se mohou ve farmakologii používat více způsoby, a to:

per os:

čistá účinná látka sama o sobě nebo čistá účinná látka spolu při výrobě tablet užívaných pomocných látek (škrobů, laktózy, talcu) ve formě tablet,

intravenózně:

ve vodném roztoku nebo rozpuštěné ve fyziologicky inertních organických rozpouštědlech (glykolech),

intramuskulárně:

ve formě roztoků nebo suspenzí podle shora uvedeného způsobu,

intraperitoneálně:

ve formě roztoků nebo suspenzí podle shora uvedeného způsobu,

intrakavitálně:

čistá účinná látka sama o sobě nebo čistá účinná látka ve formě roztoků nebo suspenzí podle shora uvedeného způsobu,

lokálně (in loco):

účinná látka se používá buď samostatně, ne-

bo společně se známými antibakteriálními prostředky, sloužícími k ošetření ran (sulfonamidy, kortikoidy, vitaminy) na kůži nebo místě operace.

Koncentrace účinné látky v různých preparátech jsou

u roztoků	1 až 10 %
u suspenzí	1 až 70 %
u tablet	20 až 90 %

Výroba sloučenin podle vynálezu, jakož i farmaceutických přípravků bude blíže vysvětlena následujícími příklady.

Příklad 1

1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxydulcit a 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcit

12 g (0,032 molu) 1,2-5,6-dianhydrodulcitu se suspenduje v 1500 ml bezvodého etheru a do reakční směsi se za míchání zavádí plynný diazomethan. Po nasycení etheru diazomethanem se přidá několik kapek bortrifluoridetherátu do etheru za kontinuálního zavádění plynného diazomethanu do reakční směsi. Když je reakční směs nasycena diazomethanem, opakuje se znovu přidávek bortrifluoridetherátu. Po ukončení reakce 1,2-5,6-dianhydrodulcitu se k reakční směsi přidá nasycený vodný roztok natriumhydrogenkarbonátu, nutný pro rozklad přidaného bortrifluoridetherátu, a reakční směs se míchá půl hodiny, potom se usuší nad zahřátým uhlíčitanem sodným. Zfiltrovaný etherický roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s dvacetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (1:1). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcit a 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcit, se usuší.

Získají se 4,0 g 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 30,48 %, $R_f = 0,47$ (eluční činidlo: benzen/ethylacetát = 1:1).

Kromě toho se získá 6,0 g 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitu ve formě bílých krystalů. Výtěžek: 42,05 %, teplota tání: 38 až 40 °C/hexan, $R_f = 20,75$ (eluční činidlo: benzen/ethylacetát = 1:1).

Příklad 2

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethoxydulcit

12 g 1,2-5,6-dianhydrodulcitu se methyduje diazomethanem analogicky jako v příkladu 1. Methylace se provádí tak dlouho, až se zprvu vznikající 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcit zreaguje na 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcit. Získaná reakční směs se zpracovává analogicky jako v příkladu 1. Výtěžek: 77,1 %, $R_f = 0,75$ (eluční činidlo jako v příkladě 1).

Příklad 3

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethoxydulcitol

5 g (0,031 molu) 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitolu se rozpustí ve 25 ml bezvodého benzenu a k reakční směsi se za míchání přidá 1,4 ml bezvodého triethylaminu. Potom se reakční směs zahřeje na 45 °C a při této teplotě se během jedné hodiny přikape 0,78 g bezvodého acetylchloridu ve 3 ml bezvodého benzenu. Reakční směs se míchá 30 minut při 45 °C, potom se vyloučená látka odsaje a promyje benzenem. Spojené benzenové frakce se odpaří ve vakuu a zbylý sirup se chromatografuje na silikagelovém sloupci s třicetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu. Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-acetyldulcitol, se usuší. Získá se 1,3 g bezvodého oleje. Výtěžek: 63 %, $R_f = 0,77$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 5

1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxy-4-benzoyldulcitol

1,6 g 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitolu se rozpustí ve 25 ml bezvodého benzenu a k reakční směsi se za míchání přidá 1,4 ml bezvodého triethylaminu. Reakční směs se zahřeje na 45 °C a při této teplotě se během jedné hodiny přikape za míchání 1,4 g benzoylchloridu v 5 ml bezvodého benzenu. Reakční směs se míchá 30 minut při 45 °C, potom se vyloučená látka odsaje a promyje benzenem. Spojené benzenové fáze se odpaří ve vakuu a zbylý sirup se chromatografuje na silikagelovém sloupci se třicetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (95:5). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-benzoyldulcitol, se usuší. Získá se 1,72 g bezbarvého oleje. Výtěžek: 65 %, $R_f = 0,88$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 6

1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxy-4-(γ -fenylbutyryl)dulcitol

1,6 g 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitolu se rozpustí ve 25 ml bezvodého benzenu a k roztoku se za míchání přidá 1,4 ml bezvodého triethylaminu. Potom se k reakční směsi přikape při 45 °C za míchání během 1 hodiny 1,82 g γ -fenylbutyryllaktonu v 5 ml bezvodého benzenu. Reakční směs se ještě 30 minut míchá při 45 °C, potom se vyloučená látka odsaje a promyje benzenem. Spojené benzenové fáze se odpaří ve vakuu. Zbylý sirup se chromatografuje na silikagelovém sloupci se třicetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (95:5). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-(γ -fenylbutyryl)dulcitol, se usuší. Získá se 1,4 g

bezbarvého oleje. Výtěžek: 39 %, $R_f = 0,92$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 7

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethoxydulcitol

8,78 g natriumhydridu (55% suspence) se promyje 3×400 ml bezvodého etheru, potom se míchá ve 400 ml bezvodého etheru, pak ve 400 ml bezvodého etheru s 6,2 g 1,2-5,6-dianhydrodulcitolu jednu hodinu při teplotě místnosti. K takto získané reakční směsi se nejdříve přidá 40 kapek bezvodého isopropanolu a potom se během dvou hodin přikape 16 ml dimethylsulfátu. Reakční směs se potom míchá 72 hodin a za míchání se přidá 40 ml bezvodého ethanolu, potom 100 mililitrů vody. Tato reakční směs se potom nakape do směsi 5000 ml ethylacetátu a 500 mililitrů bezvodého uhličitánu sodného za silného míchání. Reakční směs se míchá ještě půl hodiny, potom se zfiltruje a získaný roztok se usuší nad bezvodým síranem sodným, potom se odpaří. Získaný sirup se chromatografuje na silikagelovém sloupci s třicetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (1:1). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitol, se usuší a krystalující zbytek se krystaluje z hexanu. Získá se 2,9 g 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitolu. Výtěžek: 40 %, teplota tání 38 až 40 °C, $R_f = 0,75$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 8

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethoxydulcitol

4,8 g 1,2-5,6-dianhydrodulcitolu se rozpustí ve 24 ml bezvodého dimethylformamidu a za míchání se doplní 24 ml dioxanu, 24 g kysličníku barnatého a 8,7 ml methyljodidu, a získaná reakční směs se potom zfiltruje a získaný roztok se promísí s ethylacetátem. Ethylacetát se slije s oleje a olej se promyje dvakrát 10 ml ethylacetátu. Spojený ethylacetátový roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu s padesátinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (1:1). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitol, se odpaří a produkt se krystaluje z hexanu. Získá se 2,0 g 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitolu. Výtěžek: 35,8 %, teplota tání: 38 až 40 °C.

Příklad 9

1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxy-D-manit a 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxy-D-manit

12 g (0,082 molu) 1,2-5,6-dianhydro-D-manitu se suspenduje v 1500 ml bezvodého etheru a do reakční směsi se za míchání zavádí plynný diazomethan. Po nasycení etheru diazomethanem se za kontinuálního za-

vádění plynného diazomethanu do reakční směsi přidá do etheru několik kapek bortrifluoridetherátu. Když je reakční směs nasycena diazomethanem, opakuje se znovu přidavek bortrifluoridetherátu. Po ukončení reakce 1,2-5,6-dianhydro-D-manitu se k reakční směsi přidá nasycený vodný roztok uhličitane sodného, nezbytný pro rozklad přidaného bortrifluoridetherátu, a reakční směs se míchá půl hodiny, potom se usuší nad zahřátým uhličitane sodným. Zfiltrovaný etherický roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s dvacetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (1:1). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethyl-D-manit, se usuší. Získá se 3,5 g 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-D-manitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 26,7 %, $R_f = 0,43$ (eluční činidlo jako v příkladě 1).

Kromě toho se získá 4,9 g 1,2-5,6-dimethoxy-D-manitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 35 %, $R_f = 0,74$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 10

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethyl-D-sorbit

12 g (0,082 molu) 1,2-5,6-dianhydro-D-sorbitu se suspenduje v 1500 ml bezvodého etheru a do získané suspence se za míchání zavádí plynný diazomethan. Po nasycení etheru diazomethanem se za kontinuálního zavádění plynného diazomethanu do reakční směsi přidá do etheru několik kapek bortrifluoridetherátu. Když je reakční směs nasycena diazomethanem, opakuje se znovu přidavek bortrifluoridetherátu. Po ukončení reakce se ke zprvu vznikající monomethoxysloučenině přidá nasycený vodný roztok natriumhydrogenkarbonátu, nutný pro rozklad přidaného bortrifluoridetherátu, a reakční směs se míchá půl hodiny, potom se usuší nad zahřátým uhličitane sodným. Zfiltrovaný etherický roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelovém sloupci s dvacetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (1:1). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxy-D-sorbit, se usuší. Získá se 4,8 g 1,2-5,6-dianhydro-3-dimethoxy-D-sorbitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 33,6 %, $R_f = 0,74$ (eluční činidlo jako v příkladě 1).

Příklad 11

1,2-4,5-Dianhydro-3-methoxyxylylit

20 g (0,17 molu) 1,2-4,5-dianhydroxylylitu se rozpustí v 1500 ml bezvodého etheru a roztok se při teplotě místnosti za míchání nasatí plynným diazomethanem. Potom se za kontinuálního zavádění plynného diazomethanu do reakční směsi přidá do etheru několik kapek bortrifluoridetherátu. Když je reakční směs nasycena diazomethanem,

zopakuje se ještě jednou přidavek bortrifluoridetherátu. Po ukončení reakce 1,2-4,5-dianhydroxylylitu se do reakční směsi přidá nasycený vodný roztok natriumhydrogenkarbonátu, nezbytný pro rozklad přidaného bortrifluoridetherátu, a reakční směs se míchá půl hodiny, potom se usuší nad zahřátým uhličitane sodným. Zfiltrovaný etherický roztok se odpaří, zbytek se předestiluje ve vakuu. Získá se 15 g 1,2-4,5-dianhydro-3-methoxyxylylitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek 67 %, teplota varu: 48 °C/1,5 mm Hg.

Příklad 12

1,5-Dibrom-1,5-didezoxi-3-methoxyxylylit

Roztok 1,0 g (0,0077 molu) 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxyxylylitu ve 2 ml acetonu se při teplotě nižší než 0 °C za vmíchání přikape k 6 ml pod 0 °C ochlazeného roztoku kyseliny bromovodíkové, potom se reakční směs míchá půl hodiny při teplotě nižší než 0 °C. K takto získanému roztoku se přidá natriumhydrogenkarbonát a hodnota pH se takto nastaví na 6. Vyloučená látka se odfiltruje a bez sušení se smísí s 50 ml dichlorethanu. Dichlorethan se usuší nad zahřátým síranem sodným, potom se zahustí na 10 ml a doplňuje se hexanem, až roztok začne opalizovat. Po ochlazení se vyloučená látka odsaje a překrystaluje ze směsi dichlorethan/hexanu (1:1). Získá se 1,4 g 1,5-dibrom-1,5-didezoxi-3-methylxylylitu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek: 62 %, teplota tání: 78 — 80 °C, $R_f = 0,59$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 13

1,5-Dichlor-1,5-didezoxi-3-methoxyxylylit

Roztok 1,0 g (0,0077 molu) 1,2-5,6-dianhydro-3-methylxylylitu ve 2 ml acetonu se při teplotě nižší než 0 °C za míchání přikape k 8 ml pod 0 °C ochlazenému roztoku koncentrované kyseliny solné, potom se reakční směs míchá půl hodiny při teplotě nižší než 0 °C. Takto získaný roztok se odpaří ve vakuu a získaný olej se chromatografuje na silikagelovém sloupci s dvacetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu. Spojené frakce, obsahující 1,5-dichlor-1,5-didezoxi-3-methoxyxylylit, se odpaří. Získá se 0,8 gramu 1,5-dichlor-1,5-didezoxi-3-methoxyxylylitu ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 51 proc., $R_f = 0,52$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

Příklad 14

1,5-Dijod-1,5-didezoxi-3-methoxyxylylit

Roztok 1,0 g (0,0077 molu) 1,2-5,6-dianhydroxylylitu ve 2 ml acetonu se při teplotě nižší než 0 °C přikape za míchání k 8 ml

pod 0 °C ochlazeného roztoku koncentrované jodovodíkové kyseliny. Vyloučené krystaly se odsají a překrystalují z ethylacetátu. Získá se 1,5 g 1,5-dijod-1,5-didezoxi-3-methoxyxylitu ve formě bezbarvých krystalů. Výtěžek 50,5 %, teplota tání: 105 až 106 °C.

V dále uvedené tabulce jsou uvedeny produkty příkladů 15 až 22 spolu s jejich charakteristikami. Sloučeniny byly vyrobeny analogicky jako ve shora uvedených příkladech.

TABULKA 1

pří- klad č.	výchozí materiál označení	materiál hmotnost (g)	haloge- nační činidlo označení	produkt označení	hmot- nost (g)	výtě- žek (%)	teplota tání °C	R _f *
15	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcit	1	HBr	1,6-dibrom-1,6-didezoxi-3-methoxydulcit	1,05	52	130—1	0,42
16	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcit	1	HCl	1,6-dichlor-1,6-didezoxi-3-methoxydulcit	0,71	49	136	0,38
17	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcit	1	HJ	1,6-dijod-1,6-didezoxi-3-methoxydulcit	1,4	54	132	0,46
18	1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcit	1	HBr	1,6-dibrom-1,6-didezoxi-3,4-dimethoxydulcit	1,37	71	160	0,8
19	1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcit	1	HJ	1,6-dijod-1,6-didezoxi-3,4-dimethoxydulcit	1,66	68	165	0,83
20	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	1	HBr	1,6-dibrom-1,6-didezoxi-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	1,4	78	olej	0,58
21	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	1	HJ	1,6-dijod-1,6-didezoxi-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	1,8	77	olej	0,65
22	1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	1	HCl	1,6-dichlor-1,6-didezoxi-3-methoxy-4-acetyl- tyldulcit	0,9	65	olej	0,52

* eluční činidlo: benzen/ethylacetát (1:1)

Příklad 23

1,2-5,6-Dianhydro-3,4-dimethoxydulcit

14,4 g 1,6-dibrom-1,6-didezoxi-3,4-dimethoxydulcitu, 100 ml vody a 100 ml aniontoměníče (OH⁻-forma) typu VARION AD (syntetická pryskyřice na bázi polystyrenu, obsahující silné alkalické aminoskupiny, vyrobeny fa Nitrokémia Ipartelepek Balatonfüzfő) se míchá 15 minut. Potom se aniontoměníč odsaje a promyje 3 × 30 ml destilované vody. Vodný roztok se odpaří za sníženého tlaku na 40 ml, potom se za míchání suspenze přidá 1200 ml ethylacetátu a 120 g uhlíčitanu sodného. Po filtraci se ethylacetátový roztok odvodní nad zahřátým síranem sodným, potom se odpaří do sucha.

Zbytek se překrystaluje z hexanu. Získá se 4,3 g 1,2-5,6-dianhydro-3,4-dimethoxydulcitu. Výtěžek: 58 %, teplota tání: 38 až 40 °C.

Příklad 24

1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxydulcit

13,8 g 1,6-dibrom-1,6-didezoxi-3-methoxydulcitu, 100 ml vody a 100 ml aniontoměníče (OH⁻-forma) typu VARION AD se míchá 15 minut. Aniontoměníč se odsaje a promyje 3 × 30 ml destilované vody. Vodný roztok a prací voda se spojí a tento roztok se za sníženého tlaku odpaří na 40 ml, potom se za míchání suspenze přidá 1200 ml ethylacetátu a 120 g uhlíčitanu sodného. Po filtra-

ci se ethylacetátový roztok odpaří nad zahřátým síranem sodným, potom se odpaří do sucha. Získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelovém sloupci s třicetinásobným objemem ve směsi benzenu a ethylacetátu (1:1). Získá se 3,6 g čistého 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitu. Výtěžek: 52 %.

Příklad 25

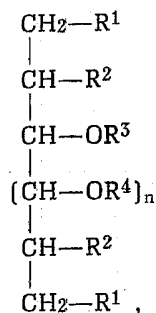
1,2-5,6-Dianhydro-3-methoxy-4-(p-fenylbenzoyl)dulcit

1,6 g (0,01 molu) 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxydulcitu se rozpustí ve 25 ml bezvodého benzenu a k této reakční směsi se za mí-

chání přidá 1,4 ml bezvodého triethylaminu. Pak se reakční směs zahřeje na 45 °C a při této teplotě se během jedné hodiny přikape 2,16 g fenylbenzoylchloridu v 5 ml bezvodého benzenu. Reakční směs se míchá 30 minut při 45 °C, potom se vyloučená látka odsaje a promyje benzenem. Spojené benzenové fáze se odpaří ve vakuu a zbylý sirup se chromatografuje na silikagelovém sloupci s třicetinásobným objemem ve směsi benzen/ethylacetátu (95:5). Frakce, obsahující 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-(p-fenylbenzoyl)dulcit, se usuší a zbytek se překrytaluje z ethanolu. Získá se 1,46 g 1,2-5,6-dianhydro-3-methoxy-4-(p-fenylbenzoyl)dulcitu. Výtěžek: 43 %, teplota tání 75 až 78 °C, $R_f = 0,9$ (eluční činidlo jako v příkladu 1).

PREDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů alkoholických cukrů obecného vzorce I,



(I)

kde znamenají

R^1 halogen,

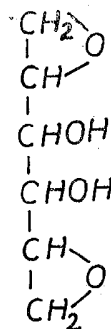
R^2 hydroxyskupinu nebo

R^1 a R^2 dohromady kyslíkový můstek,

R^3 methylovou skupinu,

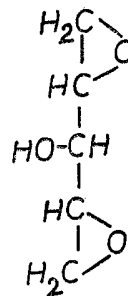
R^4 vodík nebo methylovou nebo acylovou skupinu a

n 0 nebo 1, s tím omezením, že v případě, kdy n znamená 0, odpovídá sterické postavení skupin R^2 a OR^3 nezávisle na jejich významu konfiguraci xylitu, v případě, kdy n znamená 1, odpovídá sterické postavení skupin R^2 , OR^3 a OR^4 nezávisle na jejich významu konfiguraci dulcitu, manitu nebo sorbitu, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II,



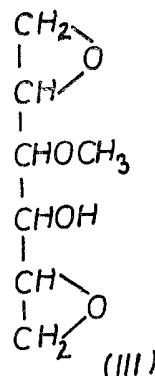
(II)

kde sterické postavení atomů odpovídá konfiguraci dulcitu, manitu nebo sorbitu, nebo dianhydroxylyt vzorce VII

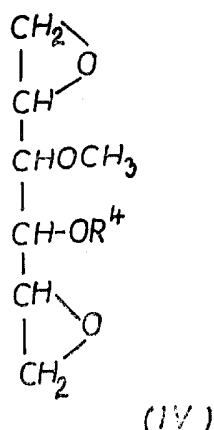


(VII)

nechají zreagovat v přítomnosti katalyzátorů s diazomethanem, dimethylsíranem nebo methylhalogenidy, získané sloučeniny obecného vzorce III,

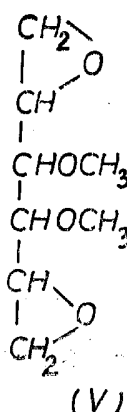


kde sterické postavení atomů je stejné jako shora, se pro výrobu acylderivátů obecného vzorce IV,

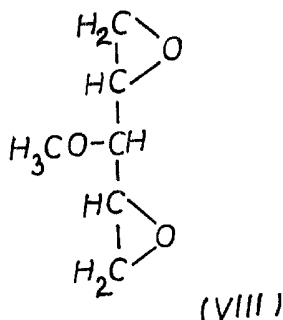


kde znamená

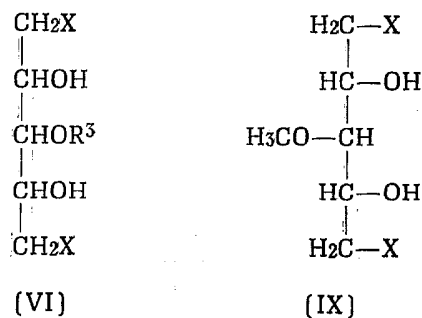
R^4 alkanoylovou, aralkanoylovou nebo aroylovou skupinu, nechají zreagovat v přítomnosti prostředku vážícího kyseliny s acylačním činidlem obecného vzorce R^4X nebo $(R^4CO)_2O$, kde R^4 je acylová skupina a X znamená halogen, a popřípadě se získané methylderiváty vzorce III, obecného vzorce IV nebo vzorce V



nebo methylderiváty vzorce VIII



pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI a IX,



kde R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a X je halogen a sterické postavení substituentů sloučeniny obecného vzorce VI odpovídá konfiguraci manitu, dulcitu nebo sorbitu, nechají zreagovat s halogenvodíkovou kyselinou a popřípadě se sloučeniny obecných vzorců VI nebo IX, kde sterické postavení substituentů je stejné jako shora, se pro výrobu sloučenin obecných vzorců III, IV nebo V nebo vzorce VIII nechají zreagovat s alkalickou sloučeninou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako výchozí sloučeniny vzorců II, popřípadě VII používá 1,2-5,6-dianhydrohexit, s výhodou dulcit, D-manit nebo D-sorbit, popřípadě 1,2-4,5-dianhydroxylyt.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se methylace provádí v bezvodém prostředí.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se při methylaci diazomethanem používá jako katalyzátor fluorboritá kyselina, bortrifluorid, kysličníky alkalických zemin, chlorid hlinitý, kysličník seleničitý, s výhodou bortrifluoridetherát v etheru, s výhodou v diethyletheru nebo dioxanu při teplotě 0 až 40 °C.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že při methylaci dimethylsulfátem v přítomnosti alkalické sloučeniny se jako alkalická sloučenina používá hydrid kovu, s výhodou natriumhydrid v etheru, při teplotě 10 až 50 °C.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se jako methylhaloid používáný pro methylaci, používá s výhodou methyljodid nebo methylbromid a jako katalyzátor kysličníky kovů a/nebo hydroxidy kovů, s výhodou kysličník stříbrný, vápenatý, strontnatý, barnatý a/nebo hydroxid stříbrný, vápenatý, strontnatý, barnatý v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu při teplotě 10 až 50 °C.

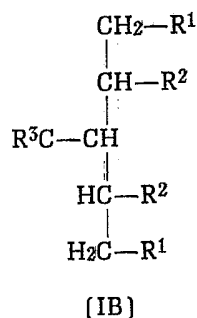
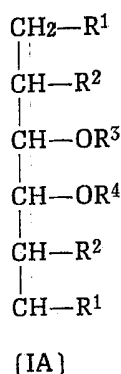
7. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že popřípadě společně vznikající 3-methylderiváty obecných vzorců III a 3,4-dimethylderiváty obecného vzorce V se dělí sloupcovou chromatografií.

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako acylační činidlo používá halogenid kyseliny obecného vzorce R^4X nebo an-

hydrid kyseliny obecného vzorce $(R^4CO)_2O$, kde R^4 znamená popřípadě halogenem nebo více atomy halogenu substituovaný C_{2-10} -alkanoylový zbytek s rovným nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný aralkanoylový zbytek s rovným nebo rozvětveným řetězcem C_{1-10} -alkylového zbytku, nebo popřípadě jedním nebo více atomy halogenu, alkylovým zbytkem, fenylovým zbytkem, aminoskupinou nebo sulfonylovou skupinou substituovaný C_{6-10} -aroylový zbytek a X má význam shora uvedený.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačující se tím, že se acylace provádí v přítomnosti prostředku vázícího kyseliny, s výhodou pyridinu, pikolinu, trialkylaminů nebo uhličitanu alkalických kovů nebo fosforečnanu alkalických zemin v bezvodém prostředí při teplotě 0 až 70 °C.

10. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 9 vyznačující se tím, že se diepoxysloučeniny obecných vzorců III, IV nebo V nebo vzorce VII nechají zreagovat s halogenvodíkovými kyselinami na dihalogensloučeniny obecných vzorců VI nebo IX, patřící pod pojem sloučenin obecného vzorce IA a IB.



11. Způsob podle bodu 10 vyznačující se tím, že se jako halogenvodíková kyselina používá kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková a diepoxidy obecných vzorců III, IV nebo V se nechají zreagovat s koncentrovaným roztokem halogenvodíkových kyselin, nebo se diepoxidy obecných vzorců III, IV nebo V rozpustí ve vodném roztoku soli alkalického kovu halogenvodíkových kyselin a halogenvodíkové kyseliny se uvolní přidávkou silné kyseliny při hodnotě pH 6,5 až 7 a při teplotě 0 až 60 °C.

12. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 11 vyznačující se tím, že diepoxidové sloučeniny obecných vzorců III, IV nebo V nebo vzorce VIII se nechají zreagovat z dihalogensloučenin obecných vzorců VI nebo IX zpracováním s prostředkem odnímajícím kyseliny, jako alkoholáty alkalických kovů, organickými dusíkatými bázemi, hydroxidy alkalických kovů nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů, s výhodou spolu s aniontoměníči v OH^- -formě ve vodných nebo organických rozpouštědlech při teplotě 0 až 60 °C.

