

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 314

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.
CO 7 C 215/08

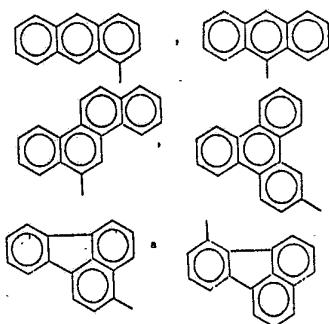
(21) PV 3645 - 84.X
(22) Přihlášeno 16 05 84
(30) Právod přednosti od 17 05 83 GB
(8313571)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 27 01 92

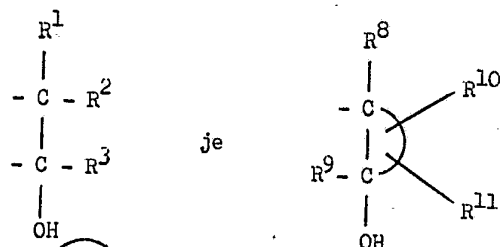
(72) Autor vynálezu BAIR KENNETH WALTER, CHAPEL HILL,
Severní Karolína (US)
(73) Majitel patentu The Wellcome Foundation Limited, Londýn (GB)

(54) Způsob přípravy polycyklických aromatických
alkanolových derivátů

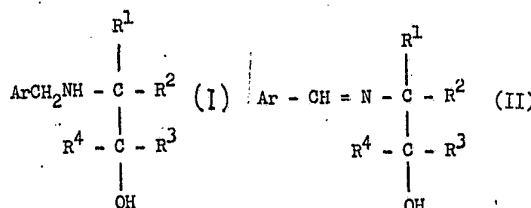
(57) Způsob přípravy polycyklických aromatic-
kých alkanolových derivátů obecného vzorce I
nebo monomethylového nebo monoethylového de-
rivátu této sloučeniny, včetně etherů této
sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují
celkově maximálně 28 atomů uhlíku, esterů a
solí této sloučeniny, kde Ar znamená



příčemž tyto zbytky jsou případně substitu-
ovány, R^1 je C_{1-3} alkyl substituovaný hydro-
xyskupinou, R^2 je vodík, C_{1-3} alkyl nebo
hydroxymethylová skupina, R^3 a R^4 znamenají
vodík, methyl nebo ethyl, přičemž R^1 , R^2 ,
 R^3 a R^4 obsahují celkově maximálně pět ato-
mů uhlíku, nebo skupina



kde - C - C - je pětičlenný nebo šestičlenný
kruh obsahující dvě nebo tři hydroxyskupiny,
 R^8 je vodík, methyl nebo hydroxymethyl, R^9
a R^{10} znamenají vodík nebo methyl, R^{11} je
vodík, hydroxyskupina, methyl nebo hydroxyme-
thyl, přičemž R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a - C - C -
kruh obsahují celkově méně než sedm atomů
uhlíku, redukcí sloučeniny obecného vzorce
II, ve kterém mají substituenty Ar, R^1 až R^4
shora uvedený význam, nebo vhodného chráněné-
ho derivátu, přičemž potom se v případě nut-
nosti odstraní chránící skupina.

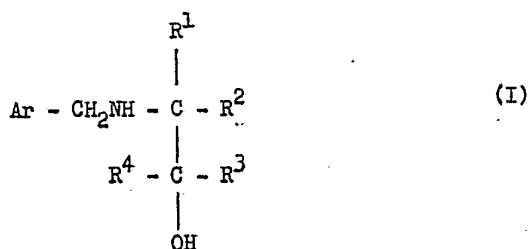


Vynález se týká způsobu přípravy polycyklických aromatických alkanolových derivátů, u kterých bylo zjištěno, že projevují biocidní účinnost. Konkrétně je možno uvést, že se vynález týká způsobu přípravy aminoalkanolových derivátů, které obsahují polykarbocyklický aromatický systém. Tyto sloučeniny získané postupem podle vynálezu je možno použít jako biocidních prostředků, zejména jako látek působících proti nádorům.

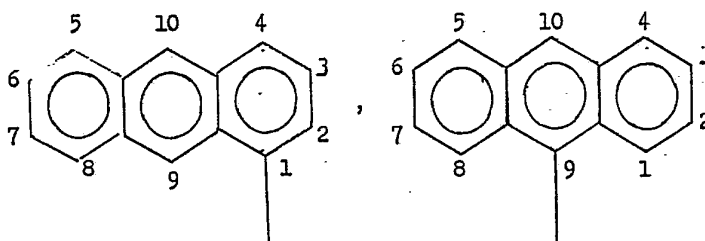
Pokud se týče dosavadního stavu techniky, popisuje se v Gazz. Chim. Ital., 93, 118, 1963, postup přípravy 2-fenylmethylamino-2-methyl-1,3-propandiolu, ovšem nikde se zde neuvádí, že by tato látka projevovala účinnost proti nádorům. Analogy nitrakryn /1-nitro-9-((3'-dimethylaminopropyl)amino)akrydinu/, které obsahují 2-amino-2-methyl-1,3-propandiolové a tris(hydroxymethyl)-methylaminové skupiny, jsou uváděny v Arzneim Forsch Drug Res. 32 II, 1013, 1982, přičemž u těchto látek se uvádí, že projevují účinnost proti nádorům ve formě chráničích prostředků u myší.

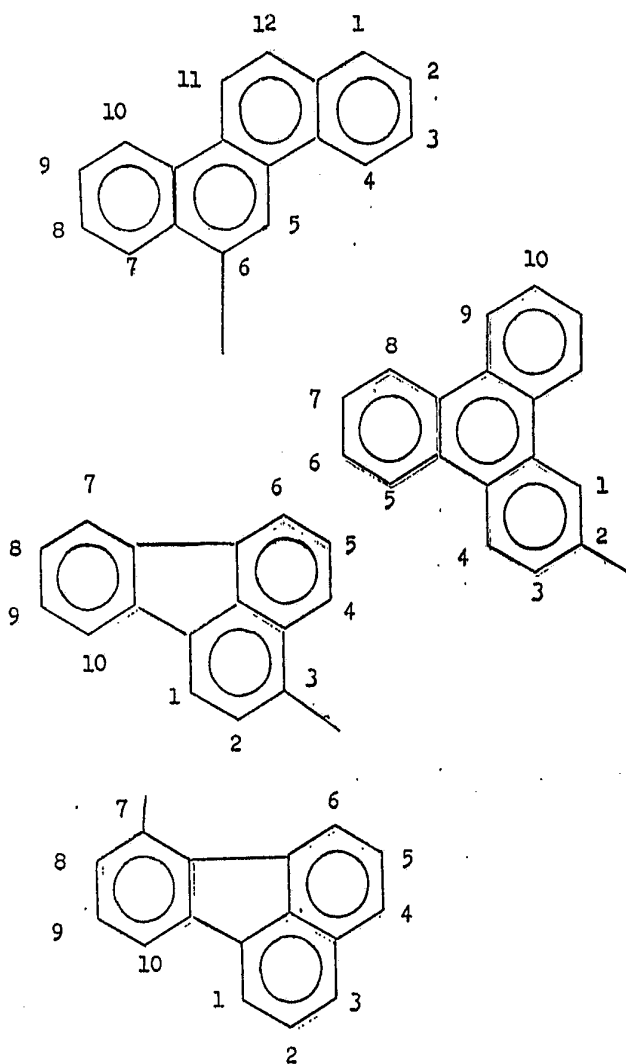
Podle uvedeného vynálezu byla zjištěna nová skupina polykarbocyklických aromatických alkanolových derivátů, které projevují biocidní účinnost.

Podstata způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I



nebo monomethylových nebo monoethylových etherů těchto sloučenin, přičemž sloučenina obecného vzorce I včetně jejích etherů obsahuje maximálně 28 atomů uhlíku celkově, nebo esterů nebo solí těchto sloučenin, ve kterém znamená Ar zbytek vybraný ze skupiny zahrnující:





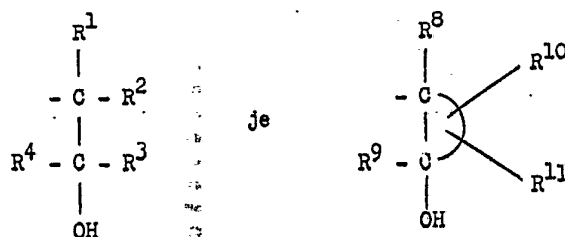
příčemž tyto zbytky jsou případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které dohromady obsahují maximálně čtyři atomy uhlíku, a které jsou stejné nebo rozdílné, přičemž jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, dále skupinu $S(O)_nR^5$, ve které je n celé číslo 0, 1 nebo 2, a substituent R^5 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, která je případně substituována hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo je zbytek Ar případně substituován skupinou NR^6R^7 , která obsahuje maximálně 5 atomů uhlíku, přičemž substituenty R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a každý z těchto substituentů znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo skupina NR^6R^7 tvoří pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který případně obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy,

R^1 je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná hydroxyskupinou,

R^2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxymethylová skupina,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné substituenty, přičemž znamenají každý atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 dohromady obsahují maximálně pět atomů uhlíku, nebo skupina:



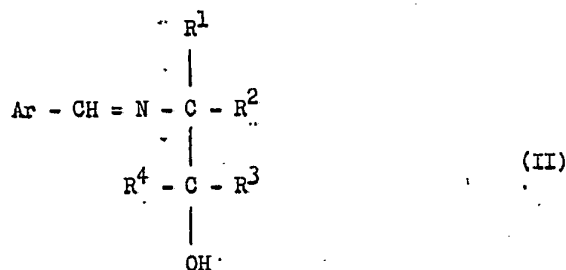
ve které $-C-C-$ znamená pětičlenný nebo šestičlenný nasycený karbocyklický kruh, který obsahuje dvě nebo tři hydroxyskupiny,

R^8 je atom vodíku, methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina,

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné substituenty představující vodík nebo methylovou skupinu,

R^{11} je vodík, hydroxy skupina, methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina,

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a $-C-C-$ s kruhem dohromady obsahují méně než sedm atomů uhlíku, spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém mají substituenty Ar, R^1 až R^4 již shora uvedený význam, nebo vhodného chráněného derivátu této sloučeniny, přičemž potom následuje odstranění chránicí skupiny, v případě, kdy to je vhodné. Podmínky k provedení této reakce a reakční látky pro tuto reakci jsou dostatečně dobře známe v tomto oboru, přičemž v tomto případě je možno použít kterékoliv tyto podmínky a reakční složky. Tato redukce se obvykle provádí v přítomnosti kovového hydridu, jako je například lithiualuminiumhydrid, borohydrid sodný nebo kyanoborohydrid sodný, nebo se tato redukce provádí katalytickou hydrogenací obvykle vodíkem, v přítomnosti kovového katalyzátoru, jako je například paladium nebo platina, nebo za pomoci ekvivalentních reakčních složek, jak je uvedeno například v J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. vydání, str. 819-820, McGraw Hill, New Your, 1977. Tato redukce se vhodně provádí se sloučeninou obecného vzorce II v roztoku inertního rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, které jsou kompatibilní s redukčním prostředkem při neextrémní teplotě, například při teplotě v rozmezí od 0 do 80°C, a obvykle při teplotě místnosti.

V případě, že se použije lithiualuminiumhydridu a podobných reakčních prostředků, potom výhodnými rozpouštědly jsou ethery (například tetrahydrofuran, diethylether a dimethoxyethan), přičemž v těchto případech se případně používá uhlovodíkových ko-rozpouštědel (jako jsou například toluen, benzen nebo hexan).

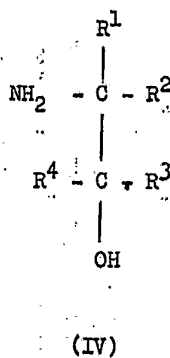
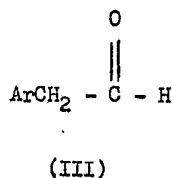
V případě použití borohydridu sodného a podobných dalších reakčních prostředků jsou vhodnými rozpouštědly alkoholy (jako například ethanol, methanol nebo izopropanol), případně současně s uhlovodíkovými ko-rozpouštědly (jako je například toluen, benzen nebo hexan) nebo s etherovými ko-rozpouštědly (jako jsou například diethylether nebo tetrahydrofuran).

V případě použití kyanoborohydridu sodného a podobných dalších reakčních prostředků jsou vhodnými rozpouštědly rozpouštědla, která byla uvedena v souvislosti s borohydridem sodným, přičemž reakce se vhodně provede v přítomnosti kyseliny, obvykle v přítomnosti ledové kyseliny octové, jak již bylo uvedeno výše, jak uvádí například R. Hutchins a kol, Organic Preparations and Procedures International, 11, 201 (1979).

V případě provedení katalytické hydrogenace jsou vhodnými rozpouštědly alkoholy (jako je například methanol a ethanol) případně v přítomnosti uhlovodíkového rozpouštědla (jako je například toluen nebo benzen), nebo etherového ko-rozpouštědla (jako jsou například diethylether nebo tetrahydrofuran) v přítomnosti kyseliny (jako je například ledová kyselina octová nebo ethanolická kyselina chlorovodíková) nebo v přítomnosti ledové kyseliny octové.

V případě, že se jako redukčního činidla použije lithiualuminiumhydridu, potom se běžně použije pro tento redukční postup chráněných derivátů sloučenin obecného vzorce II. Obvykle se používá takových chránících skupin, které jsou kompatibilní s použitým redukčním prostředkem, a které je možno snadno odstranit za nedestruktivních podmínek, jako jsou například benzylová skupina, tetrahydropyranylová skupina a izopropylidenové ethery.

Často je výhodné neprovádět izolaci sloučenin obecného vzorce II, ale provést reakci sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV:



kde substituenty Ar, R¹ až R⁴ mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, přičemž potom následuje redukce takto získané sloučeniny obecného vzorce II in situ. Reakce sloučenin obecného vzorce III a obecného vzorce IV se rovněž provádí za podmínek a s použitím reakčních prostředků, které jsou běžně známé z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, jako je například přítomnost kyseliny, jako je například kyselina sulfonová, jako kyselina p-toluen-sulfonová, ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo, například toluen, za azeotropického oddělení vody, přičemž následuje zpracování

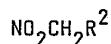
redukčním činidlem ve vhodném rozpouštědle, výhodně za použití ehanolu nebo methanolu. V alternativním provedení postupu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II, připravená za rovnovážných podmínek ve vhodném rozpouštědle, redukuje in situ za pomoci vhodného redukčního činidla, ve výhodném provedení se použije kyanoborohydridu sodného. Sloučeniny obecného vzorce III mohou být použity ve formě chráněného aldehydu, například acetalu, který za reakčních podmínek poskytuje aldehydickou funkční skupinu.

Naopak, sloučenina obecného vzorce III může být synteticky připravena reakcí vhodného polycyklického aromatického uhlovodíku s formylačním činidlem, jako je například látka uvolněná reakcí mezi SnCl_4 a $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ nebo ekvivalentních reakčních činidel, například podle metody A. Reiche a kol. Chem. Ber. 93, 88 (1960), nebo pomoci jiných dalších standardních formylačních, reakčních činidel a postupů známých z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, viz například: Gatterman-Kochova reakce $\text{CO/HCl/AlCl}_3/\text{CuCl}$, Gattermannova reakce HCN/HCl/ZnCl_2 , a Wilsmeierova reakce $\text{POCl}_3/\text{PhN/Me/CHO}$ nebo $\text{POCl}_3/\text{Me}_2\text{NCHO}$, J. March, viz nahoře, str. 494-497.

Sloučeniny obecného vzorce III mohou být rovněž připraveny ze vhodného polycyklického aromatického uhlovodíku, substituovaného vhodnou funkční skupinou, jako je například CH_2OH , CHBr_2 , N nebo methylová skupina, přičemž následuje převedení této funkční skupiny na aldehydickou skupinu za pomoci postupů, které jsou dostatečně dobře známy v tomto oboru.

V případě, kdy polycyklický aromatický kruh obsahuje připojené substituenty, potom se sloučenina obecného vzorce III připraví pomocí různých metod známých z dosavadního stavu techniky v organické chemii v závislosti na povaze substituentů na polycyklickém kruhu. Například, v případě, kdy je tímto substituentem nebo substituenty atom halogenu, potom mohou být výchozí látky připraveny přímým zpracováním polycyklického aromatického uhlovodíku halogenačním činidlem (jako je například Cl_2 , Br_2 nebo SO_2Cl_2) nebo nepřímým způsobem takovými postupy, jako je například Sandmayerova reakce (D.T. Moury, Chem. Rev. 42, 213/1948/). Jestliže je substituentem nebo substituenty alkylová skupina, potom je možno polycyklický aromatický uhlovodík nechat reagovat se vhodným reakčním činidlem za podmínek Friedel-Craftsovy reakce (viz P. Gore, Chem. Rev. 55, 229 /1955/).

Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být rovněž připraveny dalšími metodami známými z dosavadního stavu techniky, například reakcí sloučeniny obecného vzorce



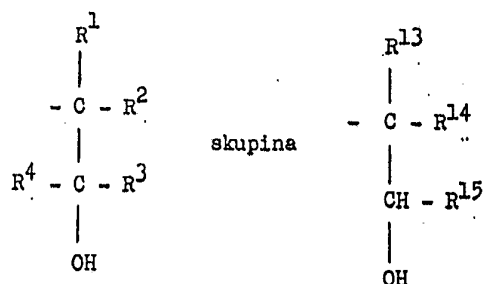
se vhodným aldehydem, nejvýhodněji s acetaldehydem nebo formaldehydem (viz. B.M. Vanderbilt a H.B. Haas, Ind. Eng. Chem. 32, 34 /1940/), přičemž potom následuje redukce (jak je uvedeno v J. March, viz výše, 1125-1126), která se obvykle provádí vodíkem v přítomnosti kovového katalyzátoru, jako je například katalyzátor obsahující platinu, ve vhodném rozpouštědle, jako je například výhodně ledová kyselina octová.

Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu, v případě, kdy je zbytkem Ar 1-anthracenyl nebo 9-anthracenyl, je aromatický systém substituován.

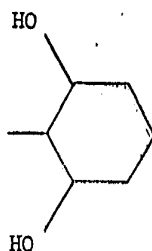
Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je zbytkem Ar 6-chrysenyl nebo 3-fluoranthenyl nebo 7-fluoranthenyl.

Zvláště výhodnými substituenty pro aromatický kruh jsou alkylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, které jsou případně substituovány chlorem, hydroxyskupinou nebo methoxyskupinou, dále skupina $\text{S(O)}_n\text{R}^5$ nebo atom chloru, imidazolylová skupina, morfolinová skupina, kyanoskupina nebo atom bromu. Výhodnými substituenty jsou atom chloru, 2-chlorethyllová skupina nebo skupina $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$, ve které substituent R^{12} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo skupinu $\text{S(O)}_n\text{CH}_3$, ve které je n celé číslo 0, 1 nebo 2. Uvedené substituenty mohou být připojeny na kteroukoliv vhodnou polohu aromatického kruhu. Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu, v případě, že je zbytek Ar substituován, je substituován pouze jedním substituentem.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je



nebo



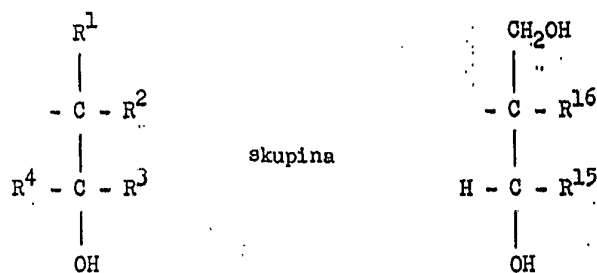
ve kterých představuje R^{13} skupinu CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ nebo skupinu CH_2CH_2OH ,

R^{14} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina CH_2OH , a

R^{15} je atom vodíku nebo methylová skupina.

Ve výhodném provedení je substituentem R^{13} skupina CH_2OH nebo skupina $CH(CH_3)OH$. Substituent R^{14} je vhodně vodík, methylová skupina, ethylová skupina nebo skupina CH_2OH .

Ve výhodném provedení podle vynálezu je



kde substituent R^{15} představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^{16} je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina, přičemž ve výhodném provedení je tímto substituentem methylová skupina.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží i příprava solí odvozených od sloučenin obecného vzorce I a etherů a esterů odvozených od těchto sloučenin.

Estery a nefarmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou vhodnými mezi-produkty při přípravě sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, a z tohoto důvodu rovněž náleží do rozsahu postupu přípravy sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu. Soli sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny odvozené od anorganických kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná a od organických kyselin, jako jsou například kyselina izethionová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina salicylová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina laktobionová a kyselina pantothenová, dále od organických sulfonových kyselin, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová a kyselina naftalen-2-sulfonová, dále od kyseliny askorbové a od aminokyselin, jako je například glycin. Vhodnými solemi jsou hydrochloridy, methansulfonáty a ethansulfonáty, laktáty, citráty a izethionáty. Výhodné jsou farmakologicky a farmaceuticky přijatelné soli, zvláště takové látky, které jsou rozpustné v rozpouštědlech vhodných pro parenterální podávání, jako jsou například hydrochloridy, methansulfonáty a izethionáty.

Estery sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu jsou odvozeny od kyselin, všeobecně známých podle dosavadního stavu techniky, které jsou vhodné pro přípravu esterů, přičemž obvykle jsou tyto estery odvozeny od alkanových kyselin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina n-másečná a kyselina izomásečná.

Tyto uvedené estery mohou být připraveny ze všech nebo pouze z některých hydroxyskupin, obsažených ve sloučenině obecného vzorce I.

Jako specifické příklady sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I je možno uvést následující sloučeniny:

2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((1-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-brom-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-methyl-2-((10-methyl-9-anthracenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-methyl-2-((10-methylthio-9-anthracenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((10-/2-chlorethyl/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-hydroxymethyl-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
10-((1,1-bis)hydroxymethyl)ethylamino)methyl-9-anthracekarbonitril,
2-methyl-2-((10-methylsulfinyl-9-anthracenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((10-methoxy-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-brom-1-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((4,10-dichlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((4,5-dichlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2,10-dichlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((3,10-dichlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((3-fluoranthrylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-methyl-2-((2-trifenylenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((4-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-ethylthio-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-/2-hydroxyethylthio/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2-terc.-butyl-10-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,

2-((10-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol,
 2-((7-fluoranthrenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((10-/2-hydroxyethyloxy/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((10-ethoxy-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((10-butoxy-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((10-butyl-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol,
 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-ethyl-1,3-propandiol,
 2-hydroxymethyl-2-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-ethyl-2-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-((10-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-ethyl-1,3-propandiol,
 2-((3-chlor-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 (+ -)(2R⁺, 3S⁺)-2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
 2-((2-ethyl-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol a 2-((3-ethyl-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 (+ -)(2R⁺, 3S⁺)-2-((9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
 (+ -)(2R⁺, 3R⁺)-2-((6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
 2-((6-chrysenyl/methyl)amino)-2-ethoxymethyl-1,3-propandiol,
 3-methoxy-2-((6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1-propanol,
 3-methoxy-2-((3-fluoranthrenyl/methyl)amino)-2-methyl-1-propanol,
 (+ -)(2R⁺, 2S⁺)-2-((3-fluoranthrenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
 2-ethoxymethyl-2-((3-fluoranthrenyl/methyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-((9-anthracenyl/methyl)amino)-2-ethoxymethyl-1,3-propandiol,
 2-β-((6-chrysenylmethyl)amino)-1-α,3-α-cyklohexandiol,
 2-β-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-1-α,3-α-cyklohexandiol,
 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
 2-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
 2-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
 2-((10-chlor-1-anthracenyl/methyl)amino)-3-methyl-2,5-pentandiol,
 2-((10-chlor-1-anthracenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 mezo-3-((6-chrysenylmethyl)amino)-2,4-pentandiol,
 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-((12-ethyl-6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((10-/2-methoxyethoxy/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-methyl-2-((10-morfolino-9-anthracenyl/methyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-((9-anthracenylmethyl)amino)-3-methoxy-2-methyl-1-propandiol,
 2-((12-chlor-6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((9-anthracenylmethyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
 2-((9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
 2-((10/1H-imidazol-1-yl/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-(4-ethyl-3-fluoranthrenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((12-ethoxy-6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 (1α,2β,3α)-2-(9-anthracenylmethyl)amino-1,3-cyklohexandiol,
 2-((4-chlor-10-hydroxyethoxy/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((4-ethyl-3-fluoranthrenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 a soli a estery těchto sloučenin.

Z těchto uvedených specifických příkladných sloučenin obecného vzorce I, připravených postupem podle uvedeného vynálezu, jsou nejvýhodnějšími sloučeninami 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol, 2-((3-fluoranthrenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol, 2-((10-/2-hydroxyethyloxy/-9-anthracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol.

Sloučeniny obecného vzorce I připravené postupem podle uvedeného vynálezu projevují biocidní účinnost, což se projevuje v tom, že jsou toxické vůči určitým buňkám v živých organismech, které jsou škodlivé u savců, jako například buňky pathogenních organismů a nádorové buňky. Tato toxicita vůči pathogenním organismům byla prokázána účinností vůči virům (například Herpes simplex), bakteriím (například *Mycoplasma smegmatis* a *Streptococcus pyogenes*), plísním (jako například *Candida albicans*), prvokům (jako například *Eimeria tenella*) a červům (jako například *Nippostrongylus brasiliensis*). Protinádorový účinek sloučenin obecného vzorce I byl prokázán v řadě průkazných testů a hlavně účinností vůči ascitické leukémii P388/O. Účinnost vůči ascitickým vzorům, včetně P388/O, je zřejmá ze snížení počtu nádorových buněk u savců, jako například u myši u nichž se vyskytují tyto ascitické nádory, a jejich následující vzrůst, v přežívajícím období ve srovnání s neošetřenou skupinou, u nichž se vyskytují rovněž tyto nádory. Protinádorová účinnost je rovněž dále zřejmá ze zjišťování snížení velikosti určitých pevných nádorů po ošetření myši sloučeninami podle uvedeného vynálezu ve srovnání s neošetřenou skupinou, u nichž se rovněž objevují tyto nádory. Vzhledem k výše uvedenému je možno uvést, že sloučeniny obecného vzorce I byly potvrzeny jako účinné vůči nádorům vyskytujícím se u myši, vůči lymfocytické leukémii P388/O, lymfocytické leukémii L1210, melanotickému melanomu B16, mastocytomu P815, MDAY/D2 fibrosarkomu, adenokarcinomu tračníku 38, rabdomyosarkomu M5076, a vůči Lewisovu plicnímu karcinomu.

O účinnosti v jednom nebo několika těchto nádorových testech se uvádí, že naznačuje na protinádorovou účinnost rovněž i u lidí (viz A. Goldin a kol. *Methods of Cancer Research*, vydavatel V.T. DeVita Jr., a H. Busch, 16 165, Academic Press N.Y. 1979).

Existují druhy P388/O, které jsou resistantní vůči následujícím klinicky používaným činidlům: cytosin arabinosid, doxorubicin, cyclophosphamid, L-phenylalanin mustard, methotrexát, 5-fluorouracil, actinomycin, cis-platin a bis-chlorethylnitrosomočovina. Sloučeniny obecného vzorce I připravené postupem podle uvedeného vynálezu projevují potenciální účinnost vůči těmto uvedeným nádorům, resistantním vůči těmto uvedeným léčivům, což vyplývá z testovacích postupů na P388/O uvedených výše.

U sloučenin připravených postupem podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I bylo rovněž potvrzeno, že jsou účinné vůči nádorům vyskytujícím se u lidí, zvláště vůči nádorovým buňkám v primárních kulturách žaludku, slinivky, vůči telitidě, zhoubnému nádorovému bujení plasmatických buněk kostní dřeně a vůči nádorům v tračníku. Výše uvedeným termínem "nádor" se míní synonymum pro maligní nádor nebo obecněji "zhoubný nádor", pokud nebude výslovně uvedeno jinak. Z dosavadního stavu techniky je znám postup, při kterém se prevence tvorby kolonií nádorových buněk, to znamená násobení těchto buněk, pomocí léčiv porovnává s klinickou protinádorovou účinností u lidí (viz D.D. Von Hoff a kol, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 6, 265 (1980)); S. Salmon a D.D. Von Hoff, *Seminars in Oncology*, 8, 377 (1981).

Sloučeniny obecného vzorce I, u kterých byla zjištěna protinádorová účinnost, se vkládají in vitro mezi DNA-molekuly. Tato vlastnost se stanoví vizkometrickými metodami, přičemž se použije postupu W.B. Wilsona a kol, *Nucleic Acids Research* 4, 2697 (1954), přičemž hodnota logP, zjištěná metodou C. Hanshe a A. Leoa v *Substituent Constants for correlation analysis* v *Chemistry a Biology*, John Wiley and Sons, New York 1979, se pohybuje v rozmezí od -2 do +2,5.

Při ošetřování nádorů u zvířat, včetně savců a zvláště ošetřování nádorů u lidí, se podává účinné, netoxické množství sloučeniny obecného vzorce I, připravené postupem podle uvedeného vynálezu, etheru nebo esteru této sloučeniny, nebo adiční sůl s kyselinou této sloučeniny.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, které je požadováno k dosažení účinku jako biocidního činidla, samozřejmě závisí na mnoha okolnostech a s konečnou platností se stanoví na základě prohlídky lékaře nebo veterinárního odborníka. Faktory, které je třeba brát v úvahu při stanovení tohoto množství zahrnují stav, který se má ošetřit, způsob podávání léčiva, povaha prostředku, tělesná hmotnost savce, povrchová plocha, stáří a všeobecný stav pacienta a dále je třeba vzít v úvahu sloučeninu, která má být podávána. Vhodná účinná protinádorová dávka se pohybuje v rozmezí od asi 0,1 do asi 120 miligramů/kg tělesné hmotnosti, ve výhodném provedení se toto množství pohybuje v rozmezí od asi 1,5 do asi 50 miligramů/kg, například 10 až 30 miligramů/kg. Celková denní dávka může být podána ve formě jednorázové dávky, ve formě vícenásobných dávek, jako například dvakrát až šestkrát denně, nebo intravenózní infuzí pro zvolené období. Například je možno uvést, že pro 75-ti kilového savce se dávkované množství může pohybovat od asi 8 do asi 9000 miligramů na den, přičemž obvyklá denní dávka činí asi 2000 miligramů denně. Jestliže se při ošetřování stanoví několikanásobné diskrétní dávky, je možno ošetřování provést s obvyklými dávkami 500 miligramů sloučeniny obecného vzorce I, které jsou podávány čtyřikrát denně ve formě tablet, kapslí, kapalných přípravků (například sirup) nebo injekcí.

Přestože mohou být účinné sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu (definované zde jako sloučeniny obecného vzorce I nebo ethery, estery nebo soli této sloučeniny) podávány jako samotné surové chemické látky, je výhodné z účinných sloučenin připravovat farmaceutické přípravky. Prostředky určené k lékařskému použití obsahují účinnou látku společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami a případně s dalšími terapeutickými přídatnými látkami. Nosičová látka nebo látky musí být farmaceuticky přijatelné v tom smyslu, že musí být kompatibilní s dalšími složkami tohoto prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

Sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu je možno formulovat do farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I ve formě volné bazické sloučeniny, etheru, esteru, nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou odvozené od této sloučeniny, společně s farmaceuticky přijatelným nosičovým materiálem.

Při postupu přípravy farmaceutického prostředku se kombinuje sloučenina obecného vzorce I nebo ether, ester nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny, s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou.

I přesto, že se předpokládá, že protinádorový účinek sloučenin obecného vzorce I připravených postupem podle uvedeného vynálezu je odvozen od volné bazické formy, je často vhodné podávat adiční sůl s kyselinou odvozenou od této shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Výše uvedenými prostředky jsou prostředky ve formě vhodné pro orální, rektální nebo parenterální podávání (včetně subkutánního, intramuskulárního nebo intravenózního podávání).

Tyto prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I mohou být vytvořeny v jednotkové dávkovací formě, přičemž mohou být připraveny pomocí kterékoliv známé metody podle dosavadního stavu techniky z oboru farmacie. Při všech těchto postupech se účinná sloučenina kombinuje s nosičovou látkou, která zde funguje jako jedna nebo více pomocných látek. Všeobecně je možno uvést, že tyto prostředky se připraví stejnoměrným a intenzivním kontaktováním účinné látky s kapalnou nosičovou látkou, která je zde nosičem, nebo s jemně rozmělněnou pevnou nosičovou látkou nebo s oběma těmito složkami, přičemž potom v případě nutnosti následuje tvarování takto získaného produktu do formy požadovaného prostředku.

Tyto prostředky vhodné pro orální podávání, mohou mít formu diskrétních jednotek, jako jsou například kapsle, tobolky, tablety nebo kosočtverečné pastilky, přičemž každá z těchto forem obsahuje předem stanovené množství účinné látky, dále mohou být ve formě prášků nebo granulí, nebo ve formě suspenzí ve vodné kapalině nebo v nevodné kapalině, jako jsou například sirupy, elixíry, emulze nebo inhalace.

Tablety je možno připravit stlačováním nebo formováním, případně společně s jedním nebo více pomocnými látkami. Stlačované tablety je možno připravit lisováním účinné sloučeniny ve formě volně tekoucí látky, jako je například prášek nebo granule, případně smísené s pojivem, mazivem, inertním ředidlem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem, ve vhodném zařízení. Tvarované tablety mohou být připraveny tvarováním směsi účinné sloučeniny v práškové formě společně s kteroukoliv vhodnou nosičovou látkou ve vhodném zařízení.

Sirupy je možno připravit přidáním účinné sloučeniny do koncentrovaného vodného roztoku cukru, například sacharózy, přičemž do tohoto sirupu je možno přidat rovněž další přídavné látky. Těmito přídavnými látkami mohou být například aromatické přísady, činidla zpomalující krystalizaci cukru nebo činidla, která zvyšují rozpustnost kterékoliv složky, jako je například vycisťovací alkohol, například glycerol nebo sorbitol.

Prostředky pro rektální podávání mohou být ve formě čípků, přičemž se používají společně s běžně používaným nosičem, jako je například kakaové máslo.

Prostředky pro parenterální podávání obvykle obsahují sterilní vodný přípravek účinné látky, který je ve výhodném provedení izotonický s krví příjemce. Tyto prostředky ve vhodném provedení obsahují roztok farmaceuticky a farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinou, odvozené od sloučeniny obecného vzorce I, který je izotonický s krví příjemce. Takže je možno uvést, že tyto prostředky obvykle obsahují destilovanou vodu, 5 %-ní roztok dextransu v destilované vodě nebo v solném roztoku a farmaceuticky a farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, odvozenou od sloučeniny obecného vzorce I, která má vhodnou rozpustnost v těchto rozpouštědlech, jako je například izothionátová sůl a methansulfonátová sůl, přičemž ve výhodném provedení se používá methansulfonátová sůl.

Kromě výše uvedených přídavných látek mohou tyto prostředky obsahovat dále jednu nebo více pomocných látek ze skupiny zahrnující ředidla, tlumicí přísady, aromatizační činidla, pojiva, povrchově aktivní činidla, ztužovačlá, maziva, ochranné látky (včetně antioxidačních látek) a podobné další látky.

V následujícím budou uvedeny praktické příklady provedení postupu podle uvedeného vynálezu, které nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu, přičemž jsou uvedeny pouze z důvodů blíže ilustrovat tento postup. Všechny uvedené teploty jsou teploty ve $^{\circ}\text{C}$.

Všeobecné poznámky:

Všechna použitá rozpouštědla měla v těchto příkladech reagenční čistotu, přičemž byla použita bezdalšího čištění s následujícími výjimkami. Tetrahydrofuran byl zbaven vody destilací za pomoci směsi sodíku a draslíku pod atmosférou dusíku, a poté byl použit okamžitě. Toluén (PhCH_3) byl destilován z CaH_2 pod atmosférou dusíku, a skladován na molekulových sítích 3A. Použité chemikálie měly reagenční čistotu a byly použity bez přečišťování, pokud není uvedeno jinak. U prvních uváděných látek je uvedeno úplné pojmenování a adresa dodavatele reakčních činidel a chemických látek. Potom jsou používány pouze zkratky.

Preparativní kapalinová chromatografie za vysokého tlaku byla prováděna v přístroji Waters Prep LC/System 500A, přičemž bylo použito dvou náplní silikagelu (SiO_2 o hmotnosti 500 gramů, pokud nebude uvedeno jinak). Náplně SiO_2 použité pro čištění obsahovaly silikagel pro mžikovou chromatografii (E. Merck, silikagel 60, 230-400 mesh). Nálevka ze sintrovaného skla o vhodném objemu byla naplněna přibližně ze 3/4 oxidem křemičitým SiO_2 , přičemž naplnění bylo provedeno pouze poklepem na vnější stěnu nálevky. Vzorek filtračního papíru byl potom umístěn na horní plochu SiO_2 a na horní plochu byl potom napouštěn roztok látky, která je určena k čištění. Mírným sáním, aplikovaným na filtrační nádobu, lze dosáhnout rychlejšího eluování rozpouštědla uvedenou náplní. Podle potřeby je rovněž možno kombinovat frakce o různém zrnění a provádět další úpravy.

Pro provedení elementárních analýz sloučenin obecného vzorce I, připravených postupem podle uvedeného vynálezu, bylo použito odpovídajících metod. V případě, kdy byly prováděny elementární analýzy u meziproduktů nebo u výchozích látek, jsou tyto analyzované elementy označovány například (C, H, N) nebo (C, H, Cl), atd. Ve všech dále uvedených analýzách jsou experimentálně zjištěné hodnoty odlišné od vypočítaných hodnot v rozmezí $\pm 0,4 \%$.

Příprava výchozích sloučenin:

Příklad A

6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto provedení se do tříhrdlé nádoby o objemu pěti litrů, vybavené mechanickým míchadlem s horním pohonem, teploměrem, chladičem a přívodem dusíku, vloží chrysen v množství 100 gramů, což odpovídá 0,438 molu, a o-dichlorbenzen v množství 2500 mililitrů. Potom byla kapalina zahřáta, přičemž obsah byl zahříván tak dlouho, dokud se velké hrudky pevné hmoty nerozpustily (při teplotě 80°C) a potom byla tato kapalina prudce ochlazena, přičemž vznikly jemné krystalky. Po dalším ochlazení pomocí soli a ledu na teplotu 5°C byl přidán ve formě jednorázového přídatku chlorid cínitý SnCl_4 (čistota 98 %, 228,2 gramu, 0,876 molu, 102,4 mililitru). Při tomto zpracování nenastaly žádné teplotní změny. Teplota nádoby byla nadále udržována pod 5°C , přičemž byl přidán L, L-dichlormethylmethylether (v množství 70,48 gramu, 0,613 molu, 55,45 mililitru), přičemž tento přídatek byl proveden po kapkách během jedné hodiny. Takto vzniklá suspenze byla pomalu zahřáta na teplotu 40° během 4 hodin a potom byla míchána po dobu 16 hodin. Během zahřívání a v počátečním stadiu reakce při teplotě 40° nastal značný vývoj plynného chlorovodíku HCl . Reakce byla potom ochlazena na teplotu 10° a dále byla provedena hydrolýza opatrným přídatkem jednoho litru chladné vody. Po čtyřech hodinách byly vzniklé vrstvy odděleny, přičemž organická vrstva byla zfiltrována, usušena pomocí bezvodého síranu sodného Na_2SO_4 (v množství 100 gramů) a potom opět byl tento podíl zfiltrován. Čirý žlutý roztok byl potom rozdělen na dva podíly, které byly vedeny přes 500-ti gramové náplně silikagelu metodou mžikové chromatografie (silikagel 60, 230-400 mesh), za použití toluenu jako elučního rozpouštědla ve formě frakcí a objemu 500 mililitrů. Tímto způsobem byl oddělen nezreagovaný chrysen (v množství 3 gramy) od aldehydu a polárnějšího produktu. Frakce obsahující aldehyd byly spojeny a toluen byl odstraněn. Během tohoto postupu vznikly krystaly, přičemž tyto krystalky byly periodicky odstraňovány filtrací. Po usušení ve vakuové peci při teplotě 60° byl konečný výtěžek 6-chrysenkarbaldehydu 89,46 gramu (což odpovídá 79,7 %), přičemž tento produkt měl teplotu tání v rozmezí od 167 do 196°C .

Příklad B

10-methylthio-9-anthracenkarbaldehyd.

Podle tohoto provedení bylo postupováno tak, že byla modifikována metoda podle V. Rogovika a kol, viz. Zh. Org.Khim. 3, 1315(1969) následujícím způsobem: do tříhrdlé nádoby o objemu 2 litry, která byla vybavena míchací tyčinkou, chladičem, přídatnou nálevkou, teploměrem, přívodem dusíku a probublávačem byl vložen 10-chlor-9-anthracenkarbaldehyd (v množství 28,0 gramů, což odpovídá 0,116 molu) a dimethylformamid DMF v množství 1 litru. Pevný podíl se rozpustil jakmile byla reakční směs zahřáta na teplotu 60°C . Přídatná nálevka byla naplněna roztokem sirníku sodného Na_2S (v množství 28 gramu, 0,116 molu) ve 30-ti mililitrech vody. Tento roztok byl potom rychle přidán do uvedené nádoby, což bylo doprovázeno značným

rozstříkáváním roztoku, přičemž se vytvářel thiolát purpurového zabarvení. Tato reakční směs byla potom míchána po dobu 45 minut při teplotě 65°C a potom byla ochlazena na teplotu 30°C (pomocí ledové lázně). Potom byl do nádoby přidán jodid methylnatý CH_3I (v množství 27,36 gramu, což odpovídá 0,193 molu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách během intervalu 5 minut. Zabarvení roztoku se změnilo z tmavé purpurové do žluté potřech hodinách. K reakční směsi byl potom po 15-ti minutách přidán jeden litr vody. Tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla oddělena filtrací, potom byla rozpuštěna v horkém toluenu a o objemu 500 mililitrů, potom byla sušena pomocí síranu hořečnatého MgSO_4 , a nakonec zfiltrována pomocí Celitu (obchodní označení). Větší objem použitého toluenu byl odstraněn, přičemž výsledná olejovitá látka byla prudce rozmíchána s hexanem o objemu 200 mililitrů, přičemž byla získána světle žlutá pevná látka. Tento materiál byl sušen při teplotě 50°C , přičemž bylo získáno 25,04 gramu (výtěžek 86 %) 10-methylthio-9-anthracenkarbaldehydu, o teplotě tavení v rozmezí od $98,5$ do 99°C , $(\text{C}_9\text{H}_7\text{S})$.

Příklad C

10-(2-chlorethyl)-9-anthracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito Vilsmeierovy metody; viz. L.F. Fieser, Org. Syn. Coll. Vol. III, 98 (1955), přičemž výchozí složkou byl 9-vinylnanthracen, ze kterého byl připraven 10-(2-chlorethyl)-9-anthracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 158 do 159°C , $(\text{PhCH}_2/\text{CH}_2\text{OH})$ $(\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl})$.

Příklad D

1,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehyd a 4,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení byl použit postup podle V.I. Rogovika a kol, viz Zh. Org. Khim. 3, 1315 (1967), přičemž výchozí látkou byl 1-chloranthrachinon a tímto postupem byla získána směs 1,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehydu a 4,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehydu. Tyto sloučeniny byly rozděleny pomocí preparativní kapalinové chromatografické metody za vysokého tlaku, přičemž bylo použito toluenu jako elučního rozpouštědla, a tímto postupem bylo získáno 3,05 gramu (což odpovídá výtěžku 14 %) 1,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od $180,5$ do 183°C ; ($R_f = 0,64$, SiO_2 , PhCH_3), $(\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2)$ a 0,59 gramu (což odpovídá výtěžku 3 %) 4,10-dichlor-9-anthracenkarbaldehydu o teplotě tání 167 až 170°C , ($R_f = 0,57$, SiO_2 , PhCH_3), $(\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2)$.

Příklad E

10-brom-9-anthracenkarbaldehyd.

Tato látka byla připravena z 9,10-dibromanthracenu (v množství 20 gramů, což odpovídá 60 mmolům), přičemž při tomto postupu přípravy bylo použito modifikované metody podle R. Kuhna a H. Fischera, viz. Chem. Ber. 94, 3060 (1961). Při provádění tohoto postupu byla směs ochlazena na teplotu -78°C , přičemž potom bylo přidáno n-butyllithium nBuLi . Výsledná reakční směs byla zahřívána na teplotu okolí během jedné hodiny a potom byla zahřívána pod zpětným chladičem dokud se všechn výchozí krystalický materiál nerozpustil. Takto získaná

směs byla potom opět ochlazená na teplotu -78°C , přičemž předtím byl přidán dimethylformamid DMF (ve formě jednorázového přídavku). Objem nádoby byl potom zahřát na teplotu okolí a potom byl její obsah prudce kontaktován s 1M roztokem bromovodíku (v množství 200 mililitrů). Takto vzniklý dvoufázový systém byl potom extrahován dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 3×500 mililitrů. Získané extrakty byly potom spojeny, usušeny pomocí síranu hořečnatého MgSO_4 , zfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno, čímž byl získán surový materiál. Tento materiál byl vyčištěn pomocí preparativní chromatografické kapalinové metody za vysokého tlaku, přičemž bylo použito toluenu jako elučního rozpouštědla, a po odstranění rozpouštědla bylo získáno 13,06 gramu (což odpovídá 76 %) 10-brom-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 215 do $216,5^{\circ}\text{C}$ (literatura, teplota tání 218°C , P. Kuh n a H. Fischer, Chem. Ber. 94, 3060 (1961), získáno (C,H,Br).

Příklad F

4,5-dichlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění tohoto postupu se vycházelo z 1,8-dichlorantracenu, který byl připraven metodou H.C. Househo a kol. (viz. J. Org. Chem. 38, 1167, 1973), přičemž tato sloučenina byla v dalším postupu formylována metodou uvedenou v příkladu A (s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo v tomto případě použito dichlormethanu CH_2Cl_2), přičemž byl získán 4,5-dichlor-9-antracenkarbaldehyd, jehož teplota tání se pohybovala v rozmezí od 218 do 220°C ; hodnoty $\text{PhCH}/\text{CH}_3\text{OH}$ a hodnoty z elementární analýzy (C,H,Cl) odpovídaly teorii; v literatuře uváděná hodnota teploty tání je v rozmezí od 224 do 226°C , viz. E.L. Storgryn, J. Med. Chem. 17, 563 (1974).

Příklad G

Formylace fluoranthenu.

Podle tohoto příkladu provedení byl fluoranthen (v množství 100 gramů, což odpovídá 0,49 molu) formylován postupem stejným jako je uvedeno v příkladu A s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 . Získaný surový materiál byl veden přes 1000 gramové náplně silikagelu SiO_2 , přičemž bylo použito toluenu jako elučního činidla (v množství 3 litry). Takto získaná frakce obsahující směs aldehydů byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž bylo získáno 115 gramů surového žlutého oleje. Tento materiál byl rozpuštěn ve 500 mililitrech dichlormethanu CH_2Cl_2 a potom bylo provedeno zředění hexanem na objem jednoho litru. Tímto způsobem vznikla žlutá sraženina, která byla izolována odfiltrováním. Pevný podíl, kterým byl 3-fluoranthén-karbaldehyd, byl krystalován ze směsi dichlormethanu a hexanu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, přičemž potom byl sušen při teplotě 50°C , čímž bylo získáno 45,7 gramu čistého materiálu. Získaný filtrát byl přidán ke zbývajícimu nečištěnému materiálu a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbýající materiál byl chromatograficky zpracován za použití 1000 gramových náplní silikagelu SiO_2 , přičemž bylo použito toluenu PhCH_3 jako elučního činidla. Z tohoto materiálu byly získány uvedeným způsobem tři aldehydy (včetně většího množství 3-izomeru). Celková izolovaná množství jednotlivých látek, jejich analýza a charakteristiky chromatografické analýzy v tenké vrstvě ($\text{SiO}_2/\text{PhCH}_3$) těchto aldehydů jsou uvedeny v následujícím:

I. 3-fluoranthénkarbaldehyd: získané množství 68,73 gramu (což odpovídá výtěžku 61 %, teplota tání v rozmezí od 103 do $104,5^{\circ}$, ($R_f = 0,27$, hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídaly teorii, literatura uvádí teplotu tání v rozmezí od 98 do 99° , viz. N. Campbell a N.H. Wilson, Chem. and Ind., 1114, 1970).

- II. 7-fluoranthénkarbaldehyd: získané množství 2,10 gramu (což odpovídá výtěžku 2 %), teplota tání v rozmezí od 139 do 141⁰, elementární analýza (C,H) odpovídá teorii, $R_f = 0,38$.
- III. 8-fluoranthénkarbaldehyd: získané množství 24,8 gramu (což odpovídá výtěžku 22 %), teplota tání v rozmezí od 91,5 do 93⁰, hodnota elementární analýzy (C,H) odpovídají teorii, $R_f = 0,19$.

Příklad H

4-chlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení se vycházelo z 1-chlorantracenu, který byl připraven z 1-chlorantrachinonu metodou podle H.O. Househo a kol. (viz. J. Org. Chem. 38, 1167, 1973), přičemž tento 1-chlorantracen byl formylován stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu A, s tou výjimkou, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 , a tímto způsobem byl získán 4-chlor-9-antracenkarbaldehyd. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 129 do 131⁰, ($\text{PhCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$), hodnoty elementární analýzy odpovídaly teorii (C,H,Cl).

Příklad I

10-methylsulfinyl-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl do jednolitrové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena přídavnou nálevkou a míchací tyčinkou, vložen 10-methylthio-9-antracenkarbaldehyd (viz příklad B, v množství 12,0 gramů, což odpovídá 48 mmolům) a 450 mililitrů dichlormethanu CH_2Cl_2 . Takto získaný výsledný roztok byl potom ochlazen na teplotu 5⁰ pomocí ledové lázně. Potom byl po kapkách přidáván roztok MCPBA (koncentrace 85 %) v množství 9,65 gramu, což odpovídá 48 mmolům, ve 350 mililitrech dichlormethanu CH_2Cl_2 , přičemž tento přídavek byl proveden v intervalu jedné hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána na teplotu okolí, což trvalo jednu hodinu, a potom byla promyta roztokem hydrogenuhličitanu sodného a koncentraci 5 % (v množství 2 x 500 mililitrů), potom byla sušena pomocí síranu sodného Na_2SO_4 , zfiltrována, zkoncentrována na 500 mililitrů a potom byla vedena přes silikagel SiO_2 (v množství 250 gramů), přičemž bylo použito toluenu a objemu 5-ti litrů jako elučního činidla. Požadovaná látka byla potom eluována z SiO_2 za použití ethylacetátu EtOAc o objemu dvou litrů, jako elučního činidla. Objem rozpouštědla byl potom zredukován na 100 mililitrů a potom byla provedena filtrace na 700 mililitrů hexanem. Takto získaná žlutá pevná látka byla zfiltrována a usušena při teplotě 50⁰C, přičemž tímto způsobem bylo získáno 11,98 gramu (což odpovídá výtěžku 94 %) 10-methylsulfinyl-9-antracenkarbaldehydu, jehož teplota tání se pohybovala v rozmezí od 182 do 184⁰C. Výsledky elementární analýzy (C,H,S) odpovídaly teorii.

Příklad J

2-trifenylkarbaldehyd.

V tomto příkladu provedení bylo použito stejného formylačního postupu jako v příkladu A s tou výjimkou, že reakční teplota byla 85⁰C, přičemž jako výchozího materiálu bylo použito trifenylenů a konečným produktem byl 2-trifenylenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od

160 do 161,5 °. Hodnoty ($\text{CH}_2\text{Cl}/\text{CH}_3\text{OH}$) a hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídaly teoretickým hodnotám.

Příklad K

10-methoxy-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení se do dvoulitrové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena destilační hlavou, teploměrem a kondenzátorem, vložil 15-crown-5 v množství 25,89 gramu, což odpovídá 0,119 molům, dále methoxid sodný NaOCH_3 v množství 7,62 gramu, což odpovídá 0,141 molu, a methanol v množství 50 mililitrů. Po 5-ti minutách byl potom přidán do tohoto čirého bezbarvého roztoku 10-chlor-9-antracenkarbaldehyd v množství 28,4 gramu, což odpovídá 0,118 molu, a 900 mililitrů suchého toluenu. Potom bylo použité rozpouštědlo oddestilováno, přičemž teplota v hlavě dosahovala 108 ° (odpařený objem rozpouštědla byl 300 mililitrů). Potom byl přidán další objem suchého toluenu, přičemž celkový objem se takto upravil na jeden litr. Tato reakční směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem po dobu čtyř hodin, potom byla ochlazená a nalita na velkou náplň silikagelu SiO_2 (v množství 1000 gramů) v sintrované skleněné nálevce. Surový produkt byl potom chromatografickým způsobem zpracován, přičemž bylo použito jako elučního činidla toluenu o objemu 5-ti litrů. Takto získané frakce o objemu 250 mililitrů, které obsahovaly produkt, byly spojeny (celkový získaný objem byl asi 3 litry) a potom byl objem rozpouštědla zmenšen na 500 mililitrů. Takto získané lesklé, zlaté krystalky byly odfiltrovány, přičemž po usušení při teplotě 50 ° bylo získáno 15,6 gramu materiálu. Objem filtrátu byl potom zmenšen na 200 mililitrů, přičemž z roztoku vypadl další podíl produktu, který byl potom zfiltrován a usušen, přičemž bylo získáno 6,1 gramu dalšího materiálu. Tyto dva produkty byly spojeny, přičemž bylo získáno celkem 22,51 gramu (což odpovídá výtěžku 81 %). 10-methoxy-9-antracenkarbaldehydu, přičemž tento materiál byl v dalším použit bez dalšího přečišťování. Rekrystalizací byl získán analyticky čistý materiál, jehož teplota tání se pohybovala v rozmezí od 164,5 do 166,5 °C. Hodnota PhCH_3 a analyzované hodnoty (C,H) odpovídaly teoretickým hodnotám. (V literatuře je uváděna teplota tání 165 °, viz. J.B. Conant a M. Bramann, J. Amer. Chem. Soc. 50, 2305, 1928).

Příklad L

10-formyl-9-antracenkarbonitril.

Podle tohoto příkladu provedení byl do 25-ti mililitrové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena teploměrem, chladičem, příívodem dusíku a probublávačem, a dále míchací tyčinkou, vložen 10-chlor-9-anthraldehyd v množství 5 gramů, což odpovídalo 21 mmolům, dále kyanid mědný CuCN , v množství 2,14 gramu, což odpovídalo 24 mmolům, dále N-methylpyrrolidinon o objemu 100 mililitrů, dále dimethylformamid DMF v množství 15 mililitrů a bis(trifenylfosfin)paladiumdichlorid v množství 0,08 gramu, což odpovídalo 0,01 mmolu. Tato směs byla potom zahřáta na teplotu 170 °C a míchána po dobu 15 hodin pod atmosférou dusíku. Po 1,5 hodině se stala směs homogenní. Potom byla reakce ochlazená na 70 °C, přičemž reakční směs byla nalita do roztoku, který byl tvořen 16 gramy hexahydrátu chloridu železitého $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ a 70 mililitry 1,0 M kyseliny chlorovodíkové ve 400 mililitrech vody. Získaná výsledná směs byla potom míchána při teplotě v rozmezí od 60 do 70 ° po dobu jedné hodiny, potom byla zfiltrována a získaná surová oranžová pevná látka byla izolována. Tato látka byla potom rozpuštěna v jednom litru horkého toluenu a tento roztok byl potom nalit na malou náplň silikagelu SiO_2 .

(100 gramů). Získaný filtrát byl potom zkoncentrován na 75 mililitrů a potom byl zředěn hexanem v množství 200 mililitrů. Tímto postupem byla získána oranžová pevná látka, která byla oddělena filtrací a usušena, přičemž bylo získáno 3,17 gramu (což odpovídá výtěžku 68 %) 10-formyl-9-antracenkarbonitrilu, jehož teplota tavení se pohybovala v rozmezí od 270 do 275 °C. Hodnoty elementární analýzy (C,H,N) odpovídaly teorii.

Příklad M

9,10-dihydro-9,10-dioxo-1-antracenkarboxylová kyselina.

V tomto příkladu se postupovalo tak, že benzanthron (technické jakosti) byl čištěn chromatografickým způsobem, přičemž bylo použito náplní silikagelu SiO_2 a toluenu jako elučního činidla (výtěžek 83 %). Teplota tavení se pohybovala v rozmezí od 172 do 172,5 ° (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 170 do 171 °, viz. O. Bally a R. Shcoll, Ber. 44, 1656 /1911/).

Takto vyčištěný benzathron, v množství 63,7 gramu, což odpovídá 0,277 molu, byl rozpuštěn v 15 mililitrech ledové kyseliny octové při teplotě 90 ° a míchán pomocí mechanického míchadla. Po ochlazení roztoku na teplotu 80 ° byl přidán pevný oxid chromový CrO_3 v množství 200 gramů, což odpovídá 2 molům, přičemž tento přídatek byl proveden ve formě pětigranových podílů, přimíchávaných v intervalu asi 4 hodiny. V dalším postupu byla udržována exothermická reakce, přičemž teplota směsi odpovídala asi 80 °, za uvolňování oxidu uhličitého CO_2 . Poté co ustal vývoj oxidu uhličitého a reakční teplota poklesla, byl znovu použit ohřívací plášť a reakční směs byla potom míchána po dobu přes noc. K takto vzniklému tmavě zelenému roztoku byla potom přidána voda v množství 1,5 litru. Získaná reakční směs byla potom zfiltrována, přičemž byla oddělena tmavě hnědá pevná látka, která byla promyta methanolem CH_3OH v množství 200 mililitrů, přičemž promývání bylo prováděno tak dlouho, dokud byla promývací kapalina bezbarvá. Takto získaná pevná látka byla opět rozpuštěna ve dvou litrech horkého methoxyethanolu a potom byla tato směs zfiltrována přes Celit (obchodní označení) za účelem oddělení pevného zbytku černého zabarvení. Objem roztoku byl potom zmenšen na asi 75 mililitrů (přitom vznikl určitý pevný podíl) a tato směs byla zředěna 100 mililitry methanolu CH_3OH za vzniku produktu. Tato látka byla potom zfiltrována, přičemž bylo získáno 32,0 gramů (což odpovídá výtěžku 46 %) zlato-hnědé kyseliny 9,10-dihydro-9,10-dioxo-1-antracenkarboxylové, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 287 do 289 °. Hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídaly teorii (podle literatury je teplota tání v rozmezí od 293 do 294 °, viz Chemistry of Carbon Compounds IIb, vydavatel E.H. Rodd 1419, 1956, Elsevier, New Your).

1-antracenkarboxylová kyselina.

Při postupu přípravy této sloučeniny se do pětilitrové tříhrdlé nádoby, opatřené chladicem, teploměrem a míchadlem, zabudovaným shora, vložil 9,10-dihydro-9,10-dioxo-1-antracenkarboxylová kyselina v množství 90 gramů, což odpovídá 0,357 molům, dále zinkový prach v množství 250 gramů, což odpovídá 3,82 molu, dále pentahydrát síranu měďnatého $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ v množství 5 gramů a 28 %-ní roztok hydroxidu amonného NH_4OH v množství 2500 mililitrů. Takto připravená směs byla pomalu zahřívána a v zahřívání bylo pokračováno tak dlouho, dokud se neobjevilo tmavěčervené zabarvení roztoku s tím, jak teplota dosáhla 85°. Po 3,5 hodinách přešlo zabarvení roztoku na žluté. Reakční směs byla potom zahřívána po dobu další jedné hodiny, potom byla ochlazená a přebytečný zinek byl odfiltrován. Takto vzniklý filtrační koláč byl promyt větším množstvím hydroxidu amonného (množství 100 mililitrů) a potom byl odstraněn. Získaný filtrát byl opatrně okyselen na hodnotu pH 1 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové, která byla přidávána ve formě malých podílů po dobu jedné hodiny, přičemž byla zís-

kána světla zelená sraženina, která byla oddělena filtrací. Získaná pevná látka byla promyta vodou (v množství 200 mililitrů) a potom byla provedena rekrystalizace ze směsi methoxyethanolu a vody (s malým přídavkem kyseliny chlorovodíkové), potom byla provedena filtrace a získaná látka byla usušena při teplotě 75^o, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 65 gramů (což odpovídá výtěžku 82 %) 1-antracenkarboxylové kyseliny, o teplotě tání v rozmezí od 249 do 250 ^oC. Hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídaly teoretickým hodnotám (v literatuře je uváděna teplota tání 245^oC, viz. Chemistry of Carbon Compounds IIb, vydavatel E.H. Rodd, 1373 (1956), Elsevier, New Your).

(1-anthryl)methanol.

Při provádění postupu přípravy této sloučeniny byla do dvouhrdlé nádoby o objemu 500 mililitrů, která byla vybavena chladičem, přídavnou nálevkou s přívodem dusíku a míchací tyčinkou, vložena kyselina 1-antracenkarboxylová v množství 6,88 gramu, což odpovídá 31 mmolům, a suchý tetrahydrofuran THF v množství 250 mililitrů. V přídavné nálevce byl připraven 1M roztok hydridu boritého BH₃ v tetrahydrofuranu (množství 50 mililitrů, což odpovídá 50 mmolům), což bylo provedeno pomocí trubice. Tento roztok hydridu boritého byl potom přidáván v intervalu jedné hodiny a roztok byl míchán po dobu přes noc při teplotě okolí. Potom byl v dalším postupu přidán methanol CH₃OH, přičemž přidávání bylo prováděno tak dlouho, dokud neustal vývoj vodíku. Do uvedené nádoby byla potom přidána voda v množství 5 mililitrů a potom 1N roztok kyseliny chlorovodíkové v množství 5 mililitrů. Použitá rozpouštědla byla potom odstraněna a do uvedené nádoby byl potom přidán toluen v množství 100 mililitrů. Tento použitý toluen byl potom rovněž odstraněn. Takto získaná pevná látka byla potom rekrystalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, přičemž bylo získáno 4,3 gramu (což odpovídá výtěžku 67 %) (1-anthryl)methanolu o teplotě tání tohoto produktu v rozmezí od 124 do 125 ^oC. Hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídaly teoretickým hodnotám, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání se pohybuje v rozmezí od 124 do 125 ^oC, viz S. Akiyama a kol., Bull Chem. Soc. Jap. 35, (1962).

1-antracenkarbaldehyd.

Při přípravě této sloučeniny se postupovalo tak, že se do dvoulitrové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena chladičem a magnetickým míchadlem, přidal (1-anthryl)methanol v množství 21,0 gramů, což odpovídalo 0,10 molu, dále dichlormethan CH₂Cl₂ v množství 1200 mililitrů, a dále pyridinchlorochroman PCC v množství 32,33 gramu, což odpovídá 0,15 molu, takto připravená směs se potom podrobila zahřívání pod zpětným chladičem po dobu 5-ti hodin. Reakční směs se potom ochladila a potom se přefiltrovala přes náplň silikagelu o hmotnosti 400 gramů, přičemž bylo použito toluenu jako elučního činidla. Při provádění tohoto postupu byl získán první jednolitrový podíl roztoku, který byl zkoncentrován za vzniku 16 gramů surového produktu. Tato látka byla potom vyčištěna za použití kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku, přičemž jako elučního činidla bylo použito toluenu. Toto rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž čistá látka byla rekrystalována ze směsi toluenu a hexanu, přičemž tímto způsobem bylo získáno 14,0 gramů (což odpovídá 87 %-nímu výtěžku) 1-antracenkarbaldehydu. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 130 do 131,5^oC, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání je v rozmezí od 126,5 do 127,5 ^oC, viz. P.H. Gore J. Chem. Soc. 1616 (1959).

Příklad N

(10-brom-1-anthryl)methanol.

Podle tohoto příkladu provedení byla kyselina 10-brom-1-antracenkarboxylová, která byla připravena z 1-antracenkarboxylové kyseliny (viz příklad M) postupem podle E. Barnetta,

J.W. Cooka a H.H. Graingera, viz Ber. 57 B, 1775 (1924), redukována za použití hydridu boritého BH_3 v tetrahydrofuranu postupem uvedeným v 18C, přičemž tímto postupem byl získán (10-brom-1-anthryl)methanol o teplotě tání v rozmezí od 125 do 127 $^{\circ}\text{C}$. Hodnoty EtOAc/hexan a hodnoty elementární analýzy (C,H,Br) odpovídaly teoretickým hodnotám.

10-brom-1-antracenkarbaldehyd.

Při přípravě této sloučeniny bylo použito stejného postupu jako v příkladu M, přičemž oxidací (10-brom-1-anthryl)methanolu pyridinchlorochromanem PCC byl získán 10-brom-1-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 134,5 do 135,5 $^{\circ}\text{C}$. Hodnoty $\text{PhCH}_3/\text{hexan}$ a hodnoty elementární analýzy (C,H,Br) odpovídaly teoretickým hodnotám.

Příklad O

2-chlor-9-antracenkarbaldehyd a 3-chlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl 2-chlorantracen, který byl připraven z 2-chlorantrachinonu metodou podle H.O. Househo a kol. (viz výše J. Org. Chem. 38, 1167, (1973)), formylován stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu A s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo v tomto případě použito dichlormethanu CH_2Cl_2 . Postupem podle tohoto příkladu byla získána směs 2-chlor-9-antracenkarbaldehydu a 3-chlor-9-antracenkarbaldehydu v poměru 4 : 1 (ve výtěžku 87 %). Triturací tohoto materiálu pomocí methanolu přednostně vykrystaloval 2-chlor-8-antracenkarbaldehyd, ze kterého byl po další krystalizaci ze směsi toluenu a hexanu získán čistý 2-chlor izomer o teplotě tání pohybující se v rozmezí od 149 do 150 $^{\circ}\text{C}$. Hodnoty elementární analýzy (C,H,Cl) odpovídaly teoretickým hodnotám (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 148 do 150 $^{\circ}\text{C}$, viz patent Velké Británie č. 1 149 557). Filtrát získaný z uvedené CH_3OH trituratione ($R_f = 0,48$, silikagel SiO_2 , toluen PhCH_3) byl potom dále čištěn za pomoci preparativní kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku, přičemž při tomto postupu byl získán čistý 3-chlor-9-antracaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 122 do 123,5 $^{\circ}\text{C}$. Hodnoty $\text{PhCH}_3/\text{hexan}$ a hodnoty elementární analýzy (C,H,Cl) odpovídaly teoretickým hodnotám ($R_f = 0,48$, SiO_2 , PhCH_3).

Příklad P

10-ethylthio-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito stejného postupu jako v příkladu B, přičemž z 10-chlor-9-antracenkarbaldehydu a ethyljodidu byl získán olejový produkt, ze kterého po solidifikaci byl získán 10-ethylthio-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 74 do 75,5 $^{\circ}\text{C}$. Hodnoty elementární analýzy (C,H,S) odpovídaly teoretickým hodnotám.

Příklad Q

10-(/2-hydroxyethyl/thio)-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito stejného postupu jako v příkladu B s tím rozdílem, že alkylační reakce byla prováděna po dobu jedné hodiny při teplotě 65°C , přičemž v tomto provedení se z 10-chlor-9-antracenkarbaldehydu a 2-jodethanolu připravil 10-(/2-hydroxyethyl/thio)-9-antracenkarbaldehyd. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 103 do 104°C . Hodnoty $\text{PhCH}_3/\text{hexan}$ a hodnoty elementární analýzy (C,H,S) odpovídaly teoretickým hodnotám.

Příklad R

2,10-dichlorantracenkarbaldehyd a 3,10-dichlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito metody podle V.I. Rogovika a kol. (viz. Zh. Org. Khim. 3, 1315, (1967)), přičemž se vycházelo z 2-chlorantrachinonu, a tímto způsobem byla připravena směs (v poměru asi 1 : 1) 2,10-dichlorantracenkarbaldehydu a 3,10-dichlorantracenkarbaldehydu (ve výtěžku 68 %). Tato směs byla potom rozdělena, přičemž bylo použito preparativní kapalinové chromatografické metody pracující s vysokým tlakem, při které bylo použito stírací-růčkové techniky, a touto metodou byl získán 2,10-dichlor-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od $175,5$ do $176,5^{\circ}\text{C}$ (hodnoty PhCH_3 a hodnoty elementární analýzy (C,H,Cl) odpovídaly teoretickým hodnotám) a 3,10-dichlor-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od $173,5$ do 175°C (hodnoty PhCH_3 a hodnoty elementární analýzy (C,H,Cl) odpovídaly teoretickým hodnotám). Nezpracovaný zbytek výše uvedené směsi byl pro další účely použit jako směs uvedených látek.

Příklad S

10-ethoxy-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení bylo použito stejného postupu jako je uveden v příkladu K, s tou výjimkou, že místo směsi methoxidu sodného a methanolu $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ bylo použito ethoxidu sodného NaOEt a ethanolu, přičemž při tomto postupu se vycházelo z 10-chlor-9-antraldehdu, přičemž při tomto postupu byl získán 10-ethoxy-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 88 do 90°C (systém $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, hodnoty elementární analýzy (C,H) odpovídají uvedenému vzorci).

Příklad T

10-(2-hydroxyethyloxy)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byla použita dvouhrdlá nádoba o objemu tří litrů, která byla opatřena teploměrem, chladičem, míchací tyčinkou a přívodem dusíku a probublávačem, přičemž do této nádoby byl vložen terc. butylát draselný v množství 25 gramů, což odpovídá 0,22 molu, dále ethylenglykol v množství 1500 mililitrů a 10-chlor-9-anthraldehyd v množství

50 gramů, což odpovídá 0,207 molu. Tato směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 1,5 hodiny. Potom bylo přidáno dalších 5 gramů (což odpovídá 45 mmolům) terc. butylátu draselného a v míchání bylo pokračováno po dobu další 0,5 hodiny. Získaná reakční směs byla ochlazená a potom byla nalita do 1500 mililitrů chladné vody, potom byla míchána po dobu 10 minut, přičemž potom byl vysrážený podíl oddělen filtrací. Takto získaná žlutá pevná látka byla rozpuštěna v jednom litru dichlormethanu CH_2Cl_2 a tento roztok byl veden přes náplň silikagelu o hmotnosti 100 gramů, přičemž bylo použito CH_2Cl_2 o objemu 9 litrů. Tento dichlormethan byl odstraněn a požadovaný materiál byl eluován ethylesterem kyseliny octové EtOAc v množství 12 litrů. Získané odpovídající frakce byly potom spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž tímto způsobem byl získán, po usušení při teplotě 50 °C, 10-(2-hydroxyethoxy)-9-antracenkarbaldehyd v množství 28,82 gramu (což odpovídá výtěžku 53 %), o teplotě tání tohoto produktu v rozmezí od 142 do 144 °C (systém CH_2Cl_2 /hexan, hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídají uvedené sloučenině).

Příklad U

10-methylsulfonyl-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení se postupovalo tak, že se 10-methylthio-9-antracenkarbaldehyd v množství 4,50 gramu, což odpovídá 17,83 mmolu, rozpustil v dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 100 mililitrů, a roztok se ochladil na teplotu 0 °C za pomoci ledové lázně. Tento roztok byl míchán magnetickým míchadlem, přičemž potom k němu byl přidán po kapkách během intervalu 15 minut roztok m-chlorperbenzoové kyseliny (technické kvality, čistota 85 %, množství 7,08 gramu, což odpovídá 35,76 mmolu) ve 250 mililitrech dichlormethanu CH_2Cl_2 . Ledová lázeň byla potom odstraněna a čirý roztok byl potom míchán po dobu 2 hodin. Takto získaný roztok byl potom promýván postupně 10 %-ním roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ v množství 500 mililitrů a nasyceným roztokem Na_2CO_3 v množství 2 x 100 mililitrů. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a získaný surový materiál byl potom veden náplní silikagelu o malém objemu (200 mililitrů) v sintrované skleněné nálevce, přičemž bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 jako elučního rozpouštědla (o objemu 500 mililitrů). Použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž vznikl surový produkt, který byl rekrystalován ze směsi dichlormethanu a ethanolu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, a tímto postupem byl získán 10-methylsulfonyl-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 216 do 217 °C (hodnoty elementární analýzy /C,H,S/ odpovídaly uvedené sloučenině).

Příklad V

10-(2-methoxyethoxy)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl terc. butylát draselný KO-Bu v množství 8,2 gramu, což odpovídá 0,162 molu, v methoxyethanolu v množství 1000 mililitrů, zpracován pomocí 10-chlor-9-orthraldehydu v množství 25 gramů, což odpovídá 0,104 molu, a tato směs byla potom zahřívána při teplotě zpětného chladiče po dobu 2 hodin. Získaná ochlazená reakční směs byla potom zředěna vodou v množství 5 litrů, a takto získaná olejovitá hmota byla míchána po dobu 2 hodin, dokud nenastala solidifikace produktu. Odfiltrovaný pevný podíl byl zpracován chromatografickou metodou, přičemž bylo použito náplně silikagelu SiO_2 v množství 500 gramů a dichlormethanu CH_2Cl_2 jako elučního činidla. Postupem podle tohoto příkladu provedení bylo získáno 26,9 gramu (což odpovídá 92 %-nímu výtěžku) 10-(2-methoxyethoxy)-8-

antracenkarboxaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 87 do 88 °C (hodnoty elementární analýzy /C,N/ odpovídají uvedené sloučenině, systém CH_2Cl_2 /hexan, $R_f = 0,16$, SiO_2 , CH_2Cl_2).

Příklad W

10-morfolin-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl 10-chlor-9-antracenkarboxaldehyd v množství 25 gramů, což odpovídá 0,104 molu, v morfolinu (technická jakost) v množství 500 mililitrů, zahříván při teplotě 55 °C pod atmosférou dusíku po dobu 17 hodin. Získaná reakční směs byla potom nalita do vody o objemu 2 litrů. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla odfiltrována a potom byla chromatograficky zpracována na náplni silikagelu SiO_2 v množství 1 kilogram, přičemž bylo použito toluenu v množství 4 litrů, jako počátečního elučního činidla k odstranění výchozího materiálu a vedlejších produktů. Potom byla oranžová vrstva produktu eluována dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 2 litry, přičemž tímto způsobem bylo získáno 10,58 gramu (což odpovídá výtěžku 35 %) 10-morfolin-9-antracenkarboxaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 182 do 184 °C, za měknutí při 175 °C (hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině; systém $R_f = 0,16$, SiO_2 , CH_2Cl_2).

Příklad X

12-chlor-6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl 6-chlor-chrysen v množství 70 gramů, což odpovídá 0,266 molu, formylován stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1A, s tím rozdílem, že v tomto případě bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 2500 mililitrů jako reakčního rozpouštědla. Získaný produkt byl zpracován chromatografickým způsobem na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, přičemž bylo použito ethylesteru kyseliny octové EtOAc jako elučního činidla, a tímto postupem bylo získáno 19,1 gramu (což odpovídalo 25 %-nímu výtěžku) 12-chlor-6-chrysenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 255 do 257 °C (systém EtOAc , $R_f = 0,42$, SiO_2 , toluen).

Příklad Y

10-(imidazol-1-yl)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl roztok 10-chlor-9-anthraldehydu v množství 15 gramů, což odpovídá 0,062 molu, imidazolu v množství 10,2 gramu, což odpovídá 0,15 molu, a dimethylformamidu DMF v množství 300 mililitrů, zpracováván při teplotě 55 °C terc. butylátem draselným KOtBu v množství 7,9 gramu, což odpovídá 0,07 molu, a potom byla tato směs míchána po dobu 30 minut. Takto získaná reakční směs byla nalita do 0,1 M roztoku hydroxidu sodného v množství 1500 mililitrů. Tímto způsobem byla získána sraženina, která byla zfiltrována a potom zpracována chromatografickým způsobem na náplni silikagelu SiO_2 v množství 500 gramů, přičemž bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 o objemu 3 litrů jako počátečního elučního rozpouštědla za účelem odstranění výchozího materiálu a vedlejších produktů. Žlutá vrstva produktu byla potom eluována pomocí ethylesteru kyseliny octové EtOAc v množství 2 litry, při-

čemž postupem podle tohoto příkladu provedení bylo získáno 12,29 gramu (což odpovídá výtěžku 73 %) 10-(imidazol-1-yl)-9-entracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 194 do 196°C; (hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině; systém EtAc, $R_f = 0,38$, SiO_2 , EtAc).

Příklad Z

2-ethylantracen:

Podle tohoto příkladu provedení bylo použito tříhrdlové nádoby o objemu 5-ti litrů, která byla vybavena chladičem, teploměrem a míchadlem zabudovaným shora, přičemž do této nádoby byl vložen 2-ethylantrachinon v množství 120 gramů, což odpovídá 0,51 molu, dále zinkový prach v množství 300 gramů, což odpovídá 4,59 molu, pentahydrát síranu vápenatého $\text{CaSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ v množství 3 gramy, a 28 %-ní roztok hydroxidu amonného v množství 2800 mililitrů. Teplota směsi byla potom zvýšena, dokud počáteční tmavě červené zabarvení se nezměnilo (interval asi 6 hodin). Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována. Získaný filtrát byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové EtAc, přičemž pevný zinek byl rovněž extrahován ethylesterem kyseliny octové. Roztoky ethylesteru kyseliny octové byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno. Takto vzniklý zbytek byl zahříván pod zpětným chladičem společně se směsí koncentrované kyseliny chlorovodíkové (v množství 10 mililitrů) a n-propanolu v množství 1200 mililitrů, po dobu dvou hodin. Po ochlazení byla získána pevná sraženina, která byla zfiltrována a promyta absolutním ethanolem v množství 100 mililitrů a potom byla usušena, přičemž bylo získáno 40 gramů (což odpovídá výtěžku 38 %) 2-ethylantracenu. Hodnoty teploty tání a elementární analýzy /C,H/ odpovídají teorii.

2-ethylantracen-9-karbaldehyd a 3-ethylantracen-9-karbaldehyd.

Podle tohoto provedení byl 2-ethylantracen v množství 40 gramů, což odpovídá 0,194 molu, formylován stejným postupem jako je uvedeno v příkladu A s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 500 mililitrů. Získaný produkt byl potom zpracován chromatografickým způsobem, přičemž bylo použito náplně silikagelu SiO_2 a jako elučního činidla bylo použito toluenu PhCH_3 . Postupem podle tohoto provedení bylo získáno 43,68 gramu (což odpovídá výtěžku 96 %) směsi 2-ethylantracen-9-karbaldehydu a 3-ethylantracen-9-karbaldehydu.

Příklad AA

3,5-difeny-7a/7H/-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazol[3,4-c]-oxazol.

Podle tohoto příkladu provedení byla nejdříve 60 %ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji (v množství 34,0 gramů, což odpovídá 0,85 molu) mechanickým způsobem promíchávána, přičemž potom byla promyta suchým hexanem za účelem odstranění oleje, a potom byla suspendována v suchém dimethylformamidu DMF o objemu 300 mililitrů. K této směsi byl potom přidán roztok 3,5-difeny-1H,3H,5H-oxazol[3,4-c]-oxazol-7a/7H/-methanolu v množství 208,2 gramu, což odpovídá 0,7 molu, který byl připraven postupem podle J. Pierce a kol., viz. JACS 73 2595, 1951, v suchém dimethylformamidu DMF o objemu 300 mililitrů, přičemž takto získaná reakční směs byla potom udržována na teplotě v rozmezí od 30 do 35 °C. Suspenze soli byla potom míchána při teplotě okolí po dobu 60 minut, potom byla zředěna suchým dimethylformamidem DMF o objemu 200 mililitrů, za účelem usnadnění míchání, přičemž potom byla ochlazená a zpracována ethyljodidem (v přebytku) takovým způsobem, aby reakční teplota byla udržována v rozmezí

od 20 do 35 °C. Tato směs byla potom míchána při teplotě okolí po dobu 2 hodin, a potom byla opatrně zpracována absolutním ethanolem o objemu 30 mililitrů. Získaná výsledná směs byla potom zředěna diethyletherem Et₂O o objemu 2,5 litru, přičemž vzniklý pevný podíl byl od-filtrován. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno, přičemž bylo použito rotačního odpa-řováku, a tímto způsobem bylo získáno 229,5 gramu žlutého oleje, který obsahoval jak výchozí látku tak i požadovaný produkt. Potom byl roztok uvedeného oleje v chloroformu smísen s SiO₂ o hmotnosti 200 gramů a použité rozpouštědlo bylo odstraněno. Vzniklý pevný podíl byl potom vložen do kolony naplněné silikagelem SiO₂ (v množství 800 gramů). Elucí prováděnou pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtAc/hexan v poměru 1 : 3,5 bylo získáno 139,7 gramu (což odpovídá výtěžku 61,3 %) 3,5-difenyl-7a/7H/-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazol-3,4-c oxazolu. Analytický vzorek byl získán rekrystalizací z hexanu. Teplota tavení takto získané-ho produktu se pohybovala v rozmezí od 83,5 do 85 °C, přičemž hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině. Celý podíl takto získané látky byl použit bez dalšího čištění.

2-amino-2-ethoxymethoxy-1,3-propandiol hydrochlorid 1/4 H₂O.

Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že se 3,5-difenyl-7a/7H/-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazol-3,4-coxazol v množství 136 gramů, což odpovídá 0,42 molu, rozpustil v 6N kyselině chlorovodíkové v množství 400 mililitrů, a výsledný roztok byl potom míchán po dobu 1,5 hodi-ny při teplotě okolí. Po extrakci, která byla prováděna pomocí diethyletheru v množství 2 x 200 mililitrů, za účelem odstranění benzylddehydu, byl vodný roztok zkoncentrován na rotačním odpařováku, přičemž byl získán bezbarvý olej. Tento produkt byl potom ochlazen na ledové lázni za účelem usnadnění krystalizace. Tímto způsobem vznikl pevný podíl, který byl rozředěn s chlad-ným kyanidem methylnatým CH₃CN, potom byl zfiltrován, promyt diethyletherem a usušen ve vakuové peci při teplotě okolí, přičemž tímto způsobem bylo získáno 71 gramů (což odpovídá výtěžku 89 %) 2-amino-2-ethoxymethyl-1,3-propandiolu ve formě hydrochloridu . 1/4 H₂O . Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 78 do 79 °C, hodnoty elementární analýzy /C,H,Cl,N/ odpovídají uvedené sloučenině.

Příklad AB

4-aza-3-hydroxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekan.

Podle tohoto příkladu provedení byl roztok 2-amino-2-methyl-1,3-propandiolu v množství 303,4 gramu, což odpovídá 3,0 molům, dále cyklohexanonu v množství 294,5 gramu, což odpovídá 3,0 molům, a toluenu PhCH₃ v množství 400 mililitrů, zahříván pod zpětným chladičem po dobu přibližně 2 hodiny za azeotropického odstranění vody. Po ochlazení vykrytalizoval podíl z toluenu, který byl potom dvakrát rekrystalován z hexanu, přičemž bylo získáno 444,4 gramu 4-aza-3-hydroxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekanu (což odpovídá výtěžku 80 %), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 52 do 54 °C; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině.

4-aza-3-methoxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekan.

Podle tohoto příkladu provedení byla nejdříve promíchávána 60 %-ní disperze hydridu sodného NaH v minerálním oleji v množství 75 gramů, což odpovídá 1,9 molu, což bylo pro-váděno mechanickým způsobem, přičemž získaná směs byla potom promyta suchým hexanem za úče-lem odstranění oleje a potom byla suspendována v suchém dimethylformamidu DMF v množství 200 mililitrů. K takto připravené směsi byl potom přidán roztok 4-aza-3-hydroxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekanu v množství 27,8 gramu, což odpovídá 1,5 molu, v suchém dimethyl-formamidu DMF o objemu 200 mililitrů, přičemž teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí

od 30 do 35 °C. Potom byla přidávána malá množství dimethylformamidu DMF, pouze nezbytně nutná k usnadnění míchání. Tato směs byla promíchávána při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny, potom byla ochlazena a zpracována methyljodidem v množství 234,2 gramu, 102,7 mililitrů, což odpovídá 1,65 molu, přičemž reakční teplota byla udržována v rozmezí od 2° do 30°C. Takto získaná směs byla potom míchána po dobu 2 hodiny při teplotě okolí a potom byla pomalu zpracována absolutním ethanolem v množství 40 mililitrů, přičemž nakonec byla zředěna suchým diethyleterem Et₂O o objemu 3 litry. Reakční směs byla potom zfiltrována, přičemž rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařováku. Takto vzniklý zbytek byl potom frakčně rozdestilován, přičemž tímto postupem bylo získáno 209,7 gramu (což odpovídá výtěžku 70,3 %) 4-aza-3-methoxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekanu ve formě bezbarvé kapaliny o teplotě varu 114 °C (14 mm; hodnoty elementární analýzy odpovídaly uvedenému sloučenině).

2-amino-3-methoxy-2-methyl-1-propanol.

Podle tohoto provedení byl roztok 4-aza-3-methoxymethyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/dekanu v množství 299 gramů, což odpovídá 1,5 molu, a 6N kyseliny chlorovodíkové v množství 500 mililitrů, zahříván pod zpětným chladičem po dobu 60 minut. Po ochlazení se vytvořily dvě vrstvy, přičemž horní vrstva obsahovala cyklohexanon a byla odstraněna extrakcí diethyleterem Et₂O v množství 2 x 400 mililitrů. Spodní vrstva obsahující vodu byla zkoncentrována na rotačním odpařováku, přičemž vznikla sirupovitá hmota, která byla potom zpracována 50 %-ním hydroxidem sodným, kterého bylo použito v přebytku. Výsledná kašovitá hmota byla extrahována směsí diethyleteru a dichlormethanu Et₂O/CH₂Cl₂ v poměru 2 : 1 a v množství 4 x 500 mililitrů, a potom znovu dichlormethanem v množství 500 mililitrů. Použití rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 198 gramů světlého oleje. Frakční destilací tohoto oleje bylo připraveno 166 gramů (což odpovídá výtěžku 93 %) 2-amino-3-methoxymethyl-1-propanolu, ve formě bezbarvého oleje. Teplota varu takto získaného produktu byla 94 °C (17 mm; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému sloučenině).

Příklad AC

1α, 2α, 3α-2-amino-1,3-cyklohexandiolacetát.

Tato sloučenina byla připravena postupem podle F. Lichtenthalera (viz. Ber., 96, 851, 1963), přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybovala v rozmezí od 175 do 177 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému produktu (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 175 do 177 °C, F. Lichtenthaler, Ber. 96, 851, 1963).

Příklad AD

2-izopropyl-2-nitrol,3-propandiol.

Podle tohoto příkladu provedení byl roztok 2-methyl-1-nitropropanu v množství 38,7 gramu, což odpovídá 0,375 molu, připravený postupem podle N. Kornbluma, B. Tunbeho a H. Ungnada, viz. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 3029, a dále NEt₃ v množství 3,79 gramu, což odpovídá 0,0375 molu, v methanolu o objemu 50 mililitrů, přidáván po kapkách ke 37 %-nímu vodnému roztoku formaldehydu v množství 76,2 gramu, což odpovídá 0,938 molu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřevýšila 30 °C. Po 72 hodinách byl takto vzniklý roztok zkoncentrován za použití vakua a získaný zbytek byl rozpuštěn ve vodě o objemu 250 mililitrů. Tento roztok byl potom kontinuálně extrahován po dobu 1 hodiny za pomoci dichlormethanu CH₂Cl₂ o objemu 1 litr. Takto získaný dichlormethanový roztok byl potom sušen pomocí

síranu hořečnatého MgSO_4 , filtrován a nakonec zkoncentrován, přičemž výsledkem tohoto postupu bylo 53,3 gramu 2-izopropyl-2-nitro-1,3-propandiolu ve formě voskovité bílé pevné hmoty (což znamená výtěžek 87 %). Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 67 do 72 °C (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 87 do 88 °C, viz. B.M. Vanderbilt a H.B. Hass, Ind. Eng. Chem. 32, 34, 1940). Podle našich zkušeností tento postup selhal při pokusu o přípravu požadované sloučeniny.

Acetát 2-amino-2-izopropyl-1,3-propandiolu.

Při provádění této přípravy bylo použito stejného postupu jako je uveden v příkladu AM, přičemž jako výchozí sloučeniny bylo použito 2-izopropyl-2-nitro-1,3-propandiolu, a výsledkem tohoto postupu byl acetát 2-amino-2-izopropyl-1,3-propandiolu, který byl získán s výtěžkem 98 %, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 155 do 155,5 °C (syntézu této sloučeniny ve formě volné bazické látky uvádí H.S. Broadbent a kol. v J. Heterocyclic Chem., 13, 337 /1975/, přičemž teplota tání této sloučeniny je v rozmezí od 70 do 72 °C).

Příklad AE

N-benzyliden-L-alaninát ethylnatý.

Podle tohoto příkladu provedení byl N-benzyliden-L-alaninát ethylnatý připraven podle obecné metody G. Storka a kol, uvedené v J. Org. Chem. 41, 249 /1976/, přičemž teplota varu této sloučeniny se pohybovala v rozmezí od 98 do 100 °C (0,4 mm; v literatuře uváděná teplota varu 100 °C, 0,3 mm; viz. A. Calcaysi a kol, Synthesis 445, 1981).

2-(2-jodethoxy)tetrahydro-2H-pyran.

Podle tohoto provedení byl čerstvě oddestilovaný dihydropyran v množství 59,0 gramů, což odpovídá 0,7 molu, po kapkách přidáván ke chlazenému roztoku jodethanolu v množství 98 gramů, což odpovídá 0,57 molu, v diethyleteru Et_2O o objemu jednoho litru, který obsahoval 0,1 gramu p-toluensulfonové kyseliny. Tento roztok byl potom míchán po dobu jedné hodiny při teplotě 5 °C. K takto získané reakční směsi byl potom přidán pevný uhličitán draselný K_2CO_3 v množství 5 gramů a vzniklá suspenze byla potom míchána po dobu další jedné hodiny při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována, přičemž oddělený pevný podíl byl promyt diethyleterem Et_2O o objemu jeden litr. Získané organické roztoky byly spojeny a zkoncentrovány na rotačním odpařováku (v nádobě promyté 1 %-ním NET_3 ve vodě). Takto získaný surový 2-(2-jodethoxy)-tetrahydro-2H-pyran v množství 100 gramů (což odpovídalo výtěžku 68,9 %) byl použit bez dalšího čištění.

2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát ethylnatý.

Podle tohoto provedení byl nejdříve připraven roztok diizopropylamidu lithia, přičemž při tomto postupu byl po kapkách přidáván n-butyllithium N-BuLi (1,6 M v hexanu, objem 228 mililitrů, což odpovídá 0,365 molu) k roztoku diizopropylaminu v množství 51,6 gramu, což odpovídá 0,51 molu, ve směsi suchého tetrahydrofuranu THF o objemu 700 mililitrů a suchého HMPA o objemu 40 mililitrů, přičemž směs byla udržována na teplotě v rozmezí od 30 do 40 °C. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na teplotu -70 °C a k tomuto roztoku byl potom po kapkách přidáván roztok N-benzyliden-L-alaninátu ethylnatého v množství 74,9 gramu, což odpovídá 0,365 molu, přičemž tato reakční směs se ponechala ohřát na teplotu -20 °C v intervalu několika minut. Takto získaný červený roztok byl potom ochlazen na teplotu -70 °C.

V dalším postupu byl potom 2-(2-jodethoxy)tetrahydro-2H-pyran v množství 98,1 gramu, což odpovídá 0,383 molu, přidán do roztoku připraveného shora uvedeným způsobem, takovou rychlostí, aby teplota v reakční směsi nepřevýšila -65°C . Takto připravený roztok byl potom ponechán pomalu zahřívát na teplotu okolí a dále byl promícháván po dobu 14 hodin. Objem tohoto roztoku byl potom zmenšen na 300 mililitrů proudem suchého dusíku během několika dalších hodin za účelem usnadnění konečného zpracování. Reakce byla potom prudce ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu sodného v množství 800 mililitrů. Tento diethyleter byl potom odstraněn a vodná vrstva byla extrahována hexanem o objemu 500 mililitrů. Takto získané diethyleterové a hexanové vrstvy byly potom spojeny a sušeny pomocí síranu sodného Na_2SO_4 . Získaný roztok byl zfiltrován a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž bylo získáno 124 gramů surového červeného oleje. Destilací z baňky do baňky (skleněné baňky byly promyty 1 %-ním vodným roztokem NET_3), při teplotě lázně 210°C a 0,3 mm, bylo získáno 95 gramů ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát, který byl potom homogenizován vpc, přičemž produkt vykazoval přijatelné hodnoty NMR a hmotového spektra. Tento produkt byl skladován pod atmosférou dusíku v mrazáku, přičemž byl potom použit bez dalšího přečišťování.

Ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát.

Podle tohoto provedení byl roztok ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrátu v množství 100,0 gramů, což odpovídá 0,3 molu, v tetrahydrofuranu THF o objemu 100 mililitrů přidáván do suspenze lithiualuminiumhydridu v množství 22,77 gramu, což odpovídá 0,6 molu, která byla rychle promíchávána v suchém tetrahydrofuranu o objemu jednoho litru, přičemž rychlost přidávání byla taková, aby se udržoval mírný reflux. Po dokončení přidavku byla takto získaná směs zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom ochlazena a v dalším byla zpracována postupně vodou (o objemu 23 mililitrů), 15N roztokem hydroxidu sodného (o objemu 23 mililitrů) a opět vodou o objemu 45 mililitrů. Tímto způsobem vznikl pevný podíl, který byl oddělen filtrací a potom byl promyt tetrahydrofuranem THF o objemu 200 mililitrů. Takto získané organické vrstvy byly spojeny a zkoncentrovány na rotačním odpařováku, přičemž postupem podle tohoto provedení byl získán ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát v množství 81,1 gramu, což odpovídá výtěžku 92,0 %, a tento produkt byl ve formě hustého oleje, který byl použit pro další účely bez dalšího čištění.

2-benzylamino-2-methyl-1,4-butandiol.

Při této přípravě bylo postupováno tak, že surový ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát v množství 80,1 gramu, což odpovídá 0,273 molu, byl rozpuštěn ve 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové o objemu 128 mililitrů. Po 5-ti minutách byla tato směs promyta diethyleterem Et_2O v množství 200 mililitrů. Získaný vodný roztok byl potom zkoncentrován za použití rotačního odpařováku, přičemž byl získán hustý olej, který byl ochlazen a zalkalizován přebytkovým množstvím 50 %ního hydroxidu sodného. Takto vytvořený olejový amin byl extrahován diethyleterem Et_2O 3 x 200 mililitrovými podíly. Získané diethyleterové extrakty byly spojeny a zkoncentrovány, přičemž při tomto postupu bylo získáno 63,6 gramu hustého oleje. Destilací bylo získáno 49,8 gramu (což odpovídá výtěžku 94 %) 2-benzylamino-2-methyl-1,4-butandiolu ve formě světle žlutého oleje. Teplota varu takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 168 do 170°C (0,35 mm; hodnoty elementární analýzy C,H,N odpovídaly uvedenému sloučenině).

2-amino-2-methyl-1,4-butandiol ve formě hydrochloridu.

Při přípravě této sloučeniny byl 2-benzylamino-2-methyl-1,4-butandiol v množství 31,08 gramu, což odpovídá 0,149 molu, rozpuštěn v 95 %-ním ethanolu v množství 240 mililitrů, který obsahoval koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou v množství 21 mililitrů, což odpovídá 0,25 molu, a dále 5 %-ní paladium na aktivním uhlí v množství 10,0 gramu, přičemž po-

tom byla provedena redukce v Parrově zařízení, při tlaku 0,275 MPa během 37 hodin při teplotě okolí. Potom byl použitý katalyzátor odstraněn filtrací a použité rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařováku (na lázni o teplotě 60 °C), přičemž při tomto provedení bylo získáno 20,91 gramu 2-amino-2-methyl-1,4-butandiolu ve formě hydrochloridu (výtěžek odpovídal 90,2 %), a tímto produktem byl čirý, hustý, bezbarvý olej s přijatelnými hodnotami NMR a hmotového spektra. Tento produkt byl použit bez dalšího čištění. Tato sloučenina je uváděna ve formě své acetátové soli (viz G. Cardillo a kol., Chem. Comm. 1308, 1982), ovšem žádné hodnoty o této sloučenině nejsou uváděny.

Příklad AF

10-chlorantracen-1-karboxylová kyselina.

Podle tohoto příkladu provedení byla 1-anthrolová kyselina v množství 24 gramů, což odpovídá 0,108 molu, zpracovávána N-chlorsukcinimidem v množství 24 gramů, což odpovídá 0,18 molu, v N-methylpyrrolidinonu, a tato směs byla zahřívána pod atmosférou dusíku při teplotě 90 °C po dobu 1,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla zředěna 3,5 litry vody, dále byla zfiltrována, sušena a získaná sraženina byla rekrystalována z ethylesteru kyseliny octové EtOAc, přičemž postupem podle tohoto provedení bylo získáno 16,41 gramu (což odpovídá výtěžku 59 %) 10-chlorantracen-1-karboxylové kyseliny, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 257 do 277 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,Cl/ odpovídaly uvedené sloučenině.

10-chlorantracen-1-karboxylát ethylnatý.

Příprava shora uvedené sloučeniny probíhala podle tohoto provedení tak, že se 10-chlorantracen-1-karboxylová kyselina v množství 17,3 gramu, což odpovídá 0,0674 molu, dále koncentrovaná kyselina sírová v množství 1,0 mililitr, a absolutní ethanol v množství 500 mililitrů zahřívaly společně pod zpětným chladičem po dobu 3 dní, přičemž bylo použito 4 Å molekulových sít v Soxhletovu extraktoru za účelem odstranění vody. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a potom bylo provedeno rozdělení mezi ethylester kyseliny octové EtOAc a nasycený hydrogenuhličitán sodný. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno z organické vrstvy, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 14,86 gramu (co odpovídá výtěžku 77 %) 10-chlorantracen-1-karboxylátu ethylnatého, který byl potom použit bez dalšího čištění.

10-chlor-1-antracenmethanol.

Při přípravě shora uvedené sloučeniny se vycházelo z roztoku 10-chlorantracen-1-karboxylátu ethylnatého v množství 14,86 gramu, což odpovídá 0,052 molu, v tetrahydrofuranu THF v množství 300 mililitrů, přičemž tento roztok byl zpracován lithiumborohydridem LiBH_4 v množství 1,14 gramu, což odpovídá 0,052 molu, a potom byl zahříván tento roztok pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita do ledové vody a okyselena kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 2. Tímto způsobem se získal pevný podíl, který byl zfiltrován, potom byl promyt vodou v množství 500 mililitrů, potom byl sušen a nakonec chromatograficky zpracován na náplni silikagelu SiO_2 v množství 500 gramu, přičemž bylo použito ethylesteru kyseliny octové EtOAc jako elučního činidla. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž byl získán pevný podíl, který byl potom krystalován z tetrachloridu uhličitého CCl_4 , přičemž při tomto provedení bylo získáno 10,3 gramu (což odpovídá 81 %-nímu výtěžku) 10-chlor-1-antracenmethanolu o teplotě tání v rozmezí od 138 do 140 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,Cl/ odpovídaly uvedené sloučenině.

10-chlorantracen-1-karbaldehyd.

Podle tohoto provedení byl 10-chlor-1-antracenmethanol v množství 8,8 gramu, což odpovídá 0,036 molu, rozpuštěn v diethyleteru CH_2Cl_2 v množství 200 mililitrů a potom byla tato směs zpracována BaMnO_4 v množství 15 gramů, což odpovídá 0,059 molu, přičemž toto zpracování bylo prováděno po dobu 3 dní a potom byla tato směs rychle uvedena k zpracování pod zpětným chladičem. Tato reakční směs byla potom zfiltrována a takto získaný filtrát byl potom zpracován chromatografickým způsobem, přičemž bylo použito preparativní kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku při použití toluenu PhCH_3 jako elučního rozpouštědla, přičemž tímto způsobem bylo získáno 6,0 gramů (což odpovídá výtěžku 69 %) mírně znečištěného 10-chlorantracen-1-karboxaldehydu, který byl potom použit pro další účely bez přečišťování.

Příklad AG

3-nitro-2,4-pentandiol.

Podle tohoto příkladu provedení byl roztok nitromethanu v množství 73,3 gramu, což odpovídá 1,2 molu, a acetaldehydu v množství 158,6 gramu, což odpovídá 3,6 molu, ochlazen na ledové lázni. Do nádoby byla potom přidána voda v množství 80 mililitrů a hydroxid vápenatý v množství 0,40 gramu. Takto vzniklá směs byla potom míchána pod atmosférou dusíku po dobu 8 hodin, potom byla neutralizována oxidem uhličitým a zfiltrována. Získaný filtrát byl potom extrahován kontinuálním způsobem dichloreterem CH_2Cl_2 v množství jednoho litru po dobu 6 hodin. Získaný dichloreterový extrakt byl potom zkoncentrován za použití vakua, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 114,6 gramu (což odpovídá výtěžku 77%) surového 3-nitro-2,4-pentandiolu ve formě světle žluté sirupovité hmoty. Tato látka byla nestabilní, přičemž byla použita pro další účely bez dalšího čištění. Syntéza a izolace tohoto produktu jako surového materiálu je rovněž uváděna Z. Ecksteinem a T. Urbanskim, viz. Roczniki Chem. 26, 571 (1952).

(2 α , 4 α , 5 α , 6 α)-4,6-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan.

Podle tohoto příkladu provedení byl roztok surové směsi 3-nitro-2,4-pentandiolu v množství 115 gramu, což odpovídá 0,77 molu, která byla připravena shora uvedeným způsobem, a dále benzaldehyd v množství 81,7 gramu, což odpovídá 0,77 molu, a p-toluensulfonová kyselina v množství 1,28 grámu, v benzenu v množství 400 mililitrů, zahřívány pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny za azeotropického odstranění vody. Po odstranění rozpouštědla při použití vakua byl získán surový produkt (to znamená komplexní směs), který byl rozpuštěn v absolutním ethanolu v množství 150 mililitrů. Po 36-ti hodinách udržování směsi při pokojové teplotě vznikl podíl krystalků, které byly odděleny a usušeny, přičemž tímto shora uvedeným způsobem bylo získáno 25,8 gramu směsi v poměru 5 : 1 (zjištěno z NMR) požadovaného produktu a dalšího izomeru; elementární analýza $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ odpovídala teorii. Čistý 2 α , 4 α , 5 α , 6 α -4,6-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan byl získán po rekrystalizaci z absolutního ethanolu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 117,5 do 118 °C; hodnoty elementární analýzy $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ odpovídaly uvedenému sloučenině.

Acetát mezo-3-amino-2,4-pentandiolu.

Příprava této sloučeniny byla prováděna z (2 L , 4 L , 5 L , 6 L)-4,6-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxanu stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu AM s tím rozdílem, že byla použita teplota 50 °C, a získaný produkt byl potom rekrystalizován z 95 %-ního ethanolu, přičemž tímto postupem byl získán acetát mezo-3-amino-2,4-pentandiolu o teplotě tání v rozmezí od 108,5 do 109,5 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému materiálu.

Příklad AH

12-ethyl-6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl 6-ethylchrysen v množství 60 gramů, což odpovídá 0,234 molu, formylován postupem stejným jako je uvedeno v příkladu A, s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichloreteru CH_2Cl_2 v množství 1000 mililitrů. Takto získaný surový materiál byl chromatograficky zpracován na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, přičemž jako elučního rozpouštědla bylo použito toluenu PhCH_3 , přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 50,38 gramu (což odpovídá výtěžku 76 %) 12-ethyl-6-chrysenkarbaldehydu, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 138 do 139 °C; elementární analýza /C,H/ odpovídala uvedené sloučenině.

Příklad AI

10(imidazol-1-yl)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byl roztok 10-chlor-9-anthraldehydu v množství 15 gramu, což odpovídá 0,062 molu, dále imidazolu v množství 10,2 gramu, což odpovídá 0,15 molu, a dimethylformamidu DMF v množství 300 mililitrů, při teplotě 55 °C zpracován terc. butylátem draselným K OtBu v množství 7,9 gramu, což odpovídá 0,07 molu, a tato směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do 0,1 M roztoku hydroxidu sodného NaOH v množství 1,5 litru. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla odfiltrována a zpracována chromatograficky na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 500 gramů, přičemž jako počátečního elučního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 3 litry, za účelem odstranění výchozího materiálu a vedlejších produktů. Získaná žlutá vrstva produktu byla potom eluována ethylesterem kyseliny octové EtOAc o objemu 2 litry, přičemž po odstranění rozpouštědla a po usušení bylo získáno 12,29 gramu (což odpovídá výtěžku 73 %) 10-(imidazol-1-yl)-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 194 do 196 °C; systém EtOAc, hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině.

Příklad AJ

12-ethoxychrysen-6-karbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byl 6-ethoxychrysen v množství 48 gramu, což odpovídá 0,176 molu, formylován, přičemž bylo použito stejného postupu jako je uveden v příkladu A, s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 1000 mililitrů. Po oddělení byl surový materiál chromatograficky zpracován na náplni

silikagelu SiO_2 o hmotnosti 500 gramu, přičemž bylo použito dichlormethanu jako elučního činidla, přičemž po odstranění rozpouštědla a usušení bylo získáno 33,7 gramu (což odpovídá výtěžku 65 %) 12-ethoxychrysen-6-karbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 173,5 do 176 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly uvedené sloučenině.

Příklad AK

4-chlor-10-(2-hydroxyethoxy)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu provedení byla izomerní směs 1-chlor-9-anthraldehydu a 4-chlor-9-anthraldehydu v množství 36,8 gramu, což odpovídá 0,133 molu, v ethylenglykolu v množství 1000 mililitrů, a tetrahydrofuranu THF v množství 200 mililitrů zpracovávána terc. butylátem draselným KOtBu v množství 12,5 gramu, což odpovídá 0,11 molu, a potom byla tato směs zahřívána na teplotu 80 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 14 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita do vody (o objemu 2 litry). Získaný vysrážený podíl byl zfiltrován, promyt vodou v množství 500 mililitrů, odsát do sucha a potom zpracován chromatograficky na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 500 gramů, přičemž jako elučního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 pro počáteční fázi, kdy byl odstraňován výchozí materiál a vedlejší produkty. Požadovaný produkt byl potom eluován ethylesterem kyseliny octové EtOAc, přičemž po odstranění rozpouštědla a rekrystalizaci z ethylesteru kyseliny octové EtOAc byly získány 3 gramy (což odpovídá výtěžku 7,5 %) 4-chlor-10-(2-hydroxyethoxy)-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 141 do 145 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,Cl/ odpovídaly uvedené sloučenině.

Příklad AL

Formylace 3-ethylfluoranthenu.

Podle tohoto příkladu provedení byl 3-ethylfluoranthén v množství 70 gramů, což odpovídá 0,304 molu, formylován stejným způsobem jako je uvedeno v postupu 1A s tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství jednoho litru. Chromatografickým zpracováním produktu na náplni SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, byly získány tři odděleně čištěné produkty, přičemž každý z těchto produktů byl přesně vyčištěn pomocí preparativní kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku, přičemž jako elučního rozpouštědla bylo použito toluenu PhCH_3 . Každý z těchto tří produktů byl izomerní směsí, jak je uvedeno dále.

- 3-ethylfluoranthén-7-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthén-7-karbaldehyd, získaný v množství 5,0 gramu (výtěžek 6 %), ($R_f = 0,55$, SiO_2 , PhCH_3); hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídají získanému produktu,
- 4-ethylfluoranthén-3-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthén-2-karbaldehyd, získané v množství 4,7 gramu (výtěžek 6 %), ($R_f = 0,49$, SiO_2 , PhCH_3 ; elementární analýza /C,H/ odpovídala uvedenému produktu),
- 3-ethylfluoranthén-8-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthén-8-karbaldehyd, získané v množství 47,3 gramu (výtěžek 60 %), ($R_f = 0,38$, SiO_2 , PhCH_3); hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídají uvedenému produktu,
- 4-ethylfluoranthén-3-karbaldehyd.

Výše uvedená směs b) v množství 4,7 gramu byla potom rekrystalizována dvakrát ze směsi dichlormethanu a hexanu CH_2Cl_2 /hexen, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,83 gramu (což

odpovídá výtěžku 2 % z ethylfluoranthenu) 4-ethylfluoranthenu-3-karbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 113,5 do 116 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly uvedenému produktu.

Příklad AM

3-methyl-3-nitro-2,4-pentandiol.

Podle tohoto příkladu provedení byl pevný hydroxid sodný NaOH v množství 286 miligramu, což odpovídá 7,15 mmolu, přidán k roztoku 3-nitro-2-butanolu v množství 59,6 gramu, což odpovídá 0,50 molu, přičemž bylo rovněž přidán acetaldehyd v množství 132 gramů, což odpovídá 1,50 molu, v bezvodém DMSO v množství 100 mililitrů. Reakce byla potom prováděna za míchání reakční směsi pod atmosférou dusíku po dobu 5-ti dní. K takto získanému roztoku byla potom přidána ledová kyselina octová v množství 0,5 mililitru. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku (při teplotě lázně 45 °C), přičemž byla získána žlutá kapalina. Tato kapalina byla potom zředěna vodou o objemu 200 mililitrů a roztok byl potom extrahován dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 5 x 200 mililitrů. Spojené dichlormethanové extrakty byly potom promyty postupně vodou v množství 50 mililitrů a nasyceným roztokem chloridu sodného v množství 50 mililitrů, přičemž potom následovalo sušení pomocí síranu hořečnatého a nakonec filtrace. Těkavé podíly byly odstraněny z filtrátu za vakua (nejdříve použitím sacího ventilátoru a při 0,1 mm, teplota lázně v rozmezí od 50 do 135 °C), přičemž tímto způsobem byla získána viskózní žlutá kapalina v množství 53,0 gramu (výtěžek odpovídal 64 %). Tato kapalina byla potom smísena se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc/hexan v poměru 1 : 1 v množství 50 mililitrů a potom byla podrobena mžikovému chromatografickému zpracování na SiO_2 o hmotnosti 1,5 kilogramu (silikagel 60, 230 - 400 mesh), přičemž bylo jako elučního rozpouštědla použito směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc/hexan v poměru 1 : 1, a odděleny byly frakce o objemu 500 mililitrů. Odpovídající frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž shora uvedeným způsobem bylo získáno 43,5 gramu (což odpovídá výtěžku 53 %) diastereoizomerní směsi 3-methyl-3-nitro-2,4-pentandiolů (dvě mezo formy a d,l-pár, snadno odlišitelné NMR metodou v DMSO- d_6).

(+ -)-(2R⁺,3RS,4R⁺)-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiol a mezo-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiol.

Podle tohoto provedení bylo chromatografickým zpracováním, prováděným shora uvedeným způsobem, dosaženo oddělení uvedených diastereoizomerů. Z počáteční frakce o objemu 500 mililitrů bylo získáno 13,1 gramu jednoho z mezo-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiolů ve formě bezbarvé pevné látky, která měla teplotu tání v rozmezí od 60 do 61 °C, přičemž hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině. Zbylé frakce byly spojeny, přičemž tímto způsobem bylo získáno 38,3 gramu izomerní směsi která obsahovala jak mezo- tak i d,l-sloučeniny. Rekrystalizací ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc/hexan v poměru 2 : 1 a o objemu směsi 300 mililitrů, bylo získáno 27,8 gramu směsi (+ -)-(2R⁺, 3RS, 4R⁺)-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiolu a ostatních mezo-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiolů v poměru 4 : 1, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 79 do 86 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly teorii. Výše uvedené dvě látky byly potom v dalším postupu použity bez dalšího čištění.

(+ -)-(2R⁺,3RS,4R⁺)-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiol ve formě acetátu.

Při přípravě této sloučeniny se postupovalo tak, že se k roztoku 3-methyl-3-nitro-2,4-pentandiolu v množství 16,3 gramu, což odpovídá 0,1 molu, přičemž touto látkou byla směs d,l-páru a jedné mezo formy, která je uvedena výše, v poměru 4 : 1, v 95 %-ním ethanolu v množství 150 mililitrů, přidala ledová kyselina octová v množství 19 mililitrů a 10 %-ní paladium na aktivním uhlí Pd/C v množství 2,0 gramy. Redukce byla provedena v Parrově zařízení za tlaku vodíku 0,345 MPa, přičemž tato redukce byla prováděna po dobu 70 hodin při teplotě okolí, a po skončení této reakce byl použitý katalyzátor odstraněn filtrací za použití Milliporového filtru (TM). Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua při teplotě okolí, což bylo prováděno po dobu 2 dní. Takto získaný bezbarvý, viskózní sirup byl rozpuštěn v absolutním ethanolu v množství 30 mililitrů. Potom se roztok zahřál a po přidavku bezvodého diethyletheru Et₂O v množství 100 mililitrů se zakalil. Potom byla směs umístěna do chladnice. Během dvou dnů vznikly bezbarvé krystalky, které byly zfiltrovány, promyty diethyleterem a potom usušeny ve vakuové peci při teplotě okolí. Výtěžek čistého acetátu (+ -)-(3R⁺,3RS,4R⁺)-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiolu (který byl potvrzen NMR v DMSO-d₆) byl podle tohoto provedení 12,8 gramu, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 110,5 do 112 °C; elementární analýza /C,H,N/ tohoto produktu odpovídala uvedené sloučenině. V patentu SSSR č. 521 272 (viz CA 85 : 177498) je uváděn 3-amino-3-methyl-2,4-pentandiol jako meziprodukt, ovšem nejsou zde uváděny v tomto materiálu žádné detaily týkající se syntézy této sloučeniny, fyzikálních vlastností nebo stereochemie této sloučeniny.

Acetát mezo-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiolu.

Při přípravě této sloučeniny bylo použito stejného postupu jako je uvedeno shora, přičemž se vycházelo z mezo-3-methyl-3-nitro-2,4-pentandiolu (neanalyzovaného složení), přičemž byl získán acetát mezo-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiolu (o výtěžku 53 %), přičemž teplota tání se pohybovala u tohoto produktu v rozmezí od 137 do 138 °C; elementární analýza /C,H,N/ potvrdila uvedenou sloučeninu.

Příklad AN

(+ -)-(2R⁺,3S⁺)-2-methyl-2-nitro-1,3-butandiol /A/ a

(+ -)-(2R⁺,3R⁺)-2-methyl-2-nitro-1,3-butandiol /B/.

Podle tohoto příkladu provedení byl postup přípravy prováděn tak, že ke směsi 2-nitro-1-propanolu v množství 63,0 gramu, což odpovídá 0,60 molu, a acetaldehydu v množství 39,6 gramu, což odpovídá 0,90 molu, která byla chlazená na ledové lázni pod atmosférou dusíku, byla přidána studená voda v množství 40 mililitrů a hydroxid vápenatý v množství 200 miligramů. Takto získaná směs byla ponechána ohřát na teplotu okolí, což probíhalo během dvou hodin, a potom byla míchána po dobu 68 hodin. Takto získaný výsledný roztok byl potom neutralizován přebytečným množstvím oxidu uhličitého. Vzniklá směs byla míchána po dobu jedné hodiny a potom byla zfiltrována za použití Milliporového filtru (TM). Získaný filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua při teplotě 35 °C. Tímto způsobem byl získán viskózní sirupovitý zbytek, který částečně zkrystalizoval při sušení za použití vakua (0,1 mm, teplota okolí, doba provádění 48 hodin), a potom byla tato směs triturována chladným diethyleterem Et₂O v množství 35 mililitrů. Tímto způsobem byly odděleny filtrací, potom byly promyty chladným diethyleterem Et₂O v množství 3 x 15 mililitrů, a nakonec bylo provedeno sušení za použití vakua při 0,1 mm, a teplotě okolí, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 34,1 gramu materiálu, který byl analyzován NMR metodou jako diastereoizomer A (čistota menší než 97 %, racemická směs). Po rekrystalizaci byla čistota tohoto diastereoizomeru menší než 99 %, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 78,5 do 81 °C, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání je 78 °C, viz. cf. Beil 1, 482 v Henry, Bull.

Soc. Chim. Fr. (3) 15, 1244, hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly teorii.

Potom byl v dalším postupu původní filtrát (včetně promývacího podílu) zkoncentrován za použití vakua, přičemž byla získána světle žlutá kapalina, která byla podrobena zpracování mžikovou chromatografickou metodou, prováděnou následujícím způsobem. Vzorek byl smísen se směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové EtOAc/hexan v poměru 1 : 2 v množství 100 mililitrů, a tato směs byla vložena do kolony naplněné silikagelem 60 v množství 1500 gramů (230 až 400 mesh). Kolona byla potom eluována směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové, hexan: EtOAc v poměru 2 : 1, o objemu 12 litrů, a potom směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové, při poměru hexan : EtOAc 1 : 1, o objemu 6 litrů, přičemž byly jímány frakce o objemu 500 mililitrů. Odpovídající frakce byly spojeny. Čistý produkt byl získán z posledních 8 litrů. Výtěžek tohoto postupu byl 38,7 gramu, přičemž výsledná látka byla ve formě vizkozního sirupu a tato látka byla potom analyzována metodou NMR jako směs 1:1 uvedených dvou racemických diastereoizomerů A a B; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala teorii.

Tento a další podíl diastereoizomerní směsi v poměru 1 : 1 (která byla připravena shora uvedeným způsobem) byly spojeny, přičemž celková hmotnost této spojené směsi byla 67 gramu a potom byla tato směs podrobena postupnému kapalino-kapalinovému rozdělení mezi vodu a ethylester kyseliny octové EtOAc, a tímto shora uvedeným postupem byly získány čisté produkty A (99 %-ní čistota stanovená NMR metodou, přičemž bylo použito preparativní kapalinové chromatografické metody za vysokého tlaku, při které bylo použito 3,5 %-ního vodného acetonitrilu jako mobilní fáze), přičemž výtěžek tohoto produktu byl 24,9 gramu ($k' = 4,3$; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině), a b v množství 15,8 gramu ($k' = 2,1$; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině) ve formě bezbarvé vizkozní kapaliny.

(+ -)(2R⁺,4S⁺,5R⁺)-4,5-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan a
(+ -)(2R⁺,4S⁺,5S⁺)-4,5-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan.

Relativní konfigurace těchto dvou diastereoizomerních párů (A a B) byla určena na základě srovnání NMR analýzy s odpovídajícími acetalý odvozenými od benzaldehydu. Tímto způsobem byl produkt A v množství 1,49 gramu, což odpovídá 0,01 molu, a benzaldehyd v množství 1,06 gramu, což odpovídá 0,01 molu, kondenzovány v benzenu v přítomnosti katalytického množství p-toluensulfonové kyseliny s azeotropickým oddělováním vody (viz metoda podle H. Piotrowska, B. Serafina a T. Urbanskiho, Tetrahedron 109, 379, 1963). Získaná směs byla potom promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom sušena pomocí síranu hořečnatého, zfiltrována a použitý benzen byl odstraněn na rotačním odpařováku, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána světle žlutá pevná látka. Rozpuštěním tohoto produktu v ethanolu při teplotě 0°C byl získán olej, který byl izolován dekantováním matečného louhu a sušením za použití vakua (0,1 mm, teplota okolí). Postupem podle tohoto provedení bylo získáno 1,48 gramu (což odpovídá výtěžku 62 %) (+ -)(2R⁺,4S⁺,5R⁺)-4,5-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxanu; elementární analýza tohoto produktu /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině.

Podobným způsobem byl z produktu B a benzaldehydu připraven (+ -)(2R⁺,4S⁺,5S⁺)-4,5-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan ve výtěžku 74 %; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině.

Acetát (+ -)(2R⁺,3R⁺)-2-amino-2-methyl-1,3-butandiolu.

Tato sloučenina byla připravena z (+ -)(2R⁺,3R⁺)-2-methyl-2-nitro-1,3-butandiolu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu AM, a tato sloučenina byla získána s výtěžkem 97 %; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 117 do 121 °C.

Acetát (+ -)(2R⁺,3S⁺)-2-amino-2-methyl-1,3-butandiolu.

Tato sloučenina byla připravena z (+ -)(2R⁺,3S⁺)-2-amino-2-methyl-1,3-butandiolu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu AM, a tato sloučenina byla získána s výtěžkem 93 %; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu byla v rozmezí od 163 do 165 °C.

(+ -)(2R⁺,3R⁺)-2-amino-2-methyl-1,3-butandiol ve formě acetátu.

Tato sloučenina byla připravena z (+ -)(2R⁺,3R⁺)-2-methyl-2-nitro-1,3-butandiolu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu AM, a tato sloučenina byla získána s výtěžkem 97 %; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu byla v rozmezí od 117 do 121 °C.

(+ -)(2R⁺,3S⁺)-2-amino-2-methyl-1,3-butandiol ve formě acetátu.

Tato sloučenina byla připravena z (+ -)(2R⁺,3S⁺)-2-methyl-2-nitro-1,3-butandiolu, přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu AM, a tato sloučenina byla získána s výtěžkem 93 %; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 163 do 165 °C.

V dalších příkladech bude ilustrován postup podle uvedeného vynálezu.

Příklad 1

2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol.

A. Příprava 2-((6-chrysenylmethylen)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu, tzn. příprava izolovaného iminu.

Podle tohoto provedení byl do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena Dean-Starkovou trubicí, kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, vložen chrysen-6-karbaldehyd v množství 12,82 gramu, což odpovídá 0,05 molu (Cambridge Chemical Inc.), dále 2-methyl-2-amino-1,3-propandiol v množství 5,26 gramu, což odpovídá 0,05 molu (Aldrich) a p.toluensulfonová kyselina v množství 10 miligramů (Fisher) a toluen PhCH₃ v množství 500 mililitrů. Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 4 hodin. Poté co se roztok při ochlazení vyjasnil byl přidán hexan v množství 50 mililitrů. Tato směs byla potom ponechána promíchávat po dobu přes noc při teplotě okolí. Tímto postupem byla získána pevná látka, která byla odfiltrována, promyta hexanem (v podílech 3 x 200 mililitrů) a umístěna do vakuové sušárny, kde byla ponechána při teplotě 80 °C po dobu přes noc, přičemž tímto způsobem bylo získáno 8,01 gramu (což odpovídá výtěžku 46,7 %) požadovaného produktu. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 131 do 132,5 °C.

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 80,44, H = 6,16, N = 4,08

Nalezeno : C = 80,34, H = 6,17, N = 4,04.

Při provedení NMR analýzy a infračervené analýzy byla zjištěna přítomnost cyklického tautomeru, tzn. 2-(6-chrysenyl)-4-methyl-4-oxazolidenmethanolu, v různých množstvích v závislosti na rozpouštědle a na koncentraci.

B. Příprava 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu, ve formě methansulfonátu $0,4 \text{ H}_2\text{O}$ (redukce izolovaného iminu borohydridem sodným NaBH_4 , postup I).

Do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, vybavené kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, byl vložen produkt získaný postupem IA v množství 6,41 gramu, což odpovídá 0,0187 molu, dále borohydrid sodný NaBH_4 v množství 1,89 gramu, což odpovídá 0,05 molu, dále toluen PhCH_3 v množství 200 mililitrů a absolutní ethanol EtOH v množství 300 mililitrů. Tato směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě okolí. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a získaný zbytek byl potom protřepán horkou vodou v množství 500 mililitrů, produkt byl zfiltrován, promyt dalšími podíly vody (2×500 mililitrů) a takto získaná pevná bílá látka byla sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 80°C . Pevná látka byla potom rozpuštěna ve směsi methanolu CH_3OH v množství 400 mililitrů a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ v množství 3 mililitry, roztok byl zfiltrován přes nálevku z jemného sintrovaného skla a výsledný čirý bezbarvý roztok byl potom zředěn na objem 2 litry diethyleterem Et_2O . Takto získaná bílá pevná krystalická látka byla potom krystalována dvakrát za směsi methanolu a diethyleteru $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$ (300/700 mililitrů), produkt byl zfiltrován, promyt diethyleterem Et_2O (v množství 300 mililitrů) a sušen po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 80°C , přičemž bylo získáno 5,62 gramu 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolumethansulfonátu $0,4 \text{ H}_2\text{O}$ (t.zn. výtěžek 68,1 %). Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 239 do 240°C .

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 64,24, H = 6,25, N = 3,12, S = 7,14

Nalezeno : C = 64,17, H = 6,23, N = 3,05, S = 7,13.

C. Příprava 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě methansulfonátu $0,25 \text{ EtOH}$ $0,33 \text{ H}_2\text{O}$ (redukce izolovaného iminu postupem katalytické hydrogenace, postup II).

Podle tohoto provedení byla do Parrova přístroje vložena sloučenina získaná podle postupu IA v množství 0,687 gramu, což odpovídá 0,002 molu, dále methanol CH_3OH v množství 200 mililitrů a oxid platičitý PtO_2 v množství 0,1 gramu (EM Science). Takto získaná suspenze byla promíchávána pod atmosférou vodíku o tlaku 276 kPa po dobu 2 hodiny a potom byla zfiltrována za účelem odstranění katalyzátoru. Z vyčištěného roztoku bylo potom odstraněno rozpouštědlo, přičemž byla získána bílá pevná látka. Tato látka byla potom rozpuštěna v roztoku absolutního ethanolu EtOH v množství 25 mililitrů, který obsahoval přebytek $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ v množství 2 mililitry. Po filtraci byl tento roztok zředěn diethyleterem Et_2O v množství 125 mililitrů, přičemž byly získány bílé krystalky, které byly odděleny filtrací. Pevná látka byla potom rozpuštěna ve směsi absolutního ethanolu a methanolu $\text{EtOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ v poměru 1 : 1 a v množství 10 mililitrů, dále byla provedena filtrace a zředění diethyleterem Et_2O (100 mililitrů). Po jedné hodině byla pevná látka zfiltrována a promyta diethyleterem a krystaly byly usušeny ve vakuové sušárně při teplotě okolí po dobu přes noc, přičemž tímto postupem bylo získáno 0,29 gramu 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolumethansulfonátu $0,25 \text{ EtOH}$ $0,33 \text{ H}_2\text{O}$ (což znamená výtěžek 31,2 %). Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 229,5 do 230°C (za rozkladu).

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 64,11, H = 6,40, N = 3,05, S = 6,98

Nalezeno : C = 64,04, H = 6,23, N = 3,01, S = 6,90.

P ř í k l a d 2

2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol.

A. Příprava 2-((3-fluoranthenylmethylen)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu (příprava izolovaného iminu).

Podle tohoto provedení byl do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena Dean-Starkovou trubicí, kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, vložen fluoranthen-3-karbaldehyd v množství 9,45 gramu, což odpovídá 0,041 molu (Cambridge Chemical Ing.), dále 2-methyl-2-amino-1,3-propandiol v množství 4,31 gramu což odpovídá 0,041 molu (Aldrich), p.toluensulfonová kyselina v množství 8 miligramu (Fisher) a toluen PhCH_3 v množství 400 mililitrů. Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 4 hodin. Po vyčeření roztoku při ochlazení byl přidán hexan v množství 50 mililitrů. Tato směs byla potom ponechána promíchávat po dobu přes noc při teplotě okolí. Tato směs byla potom ochlazená na teplotu 0°C a při této teplotě byla udržována po dobu 3 hodin, přičemž se vytvořila pevná látka, která byla odfiltrována, promyta hexanem (v podílech 3×200 mililitrů) a tato látka byla potom umístěna do vakuové sušárny a v této sušárně byla ponechána při teplotě 50°C po dobu přes noc. Tímto způsobem bylo získáno 12,6 gramu (což odpovídá výtěžku 96,8 %) požadovaného produktu. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 163 do 165°C .

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 79,47, H = 6,03, N = 4,41

Nalezeno : C = 79,22, H = 6,12, N = 4,37.

Při provádění NMR analýzy a infračervené analýzy byla zjištěna přítomnost cyklického tautomeru, t.zn. 2-(3-fluoranthenyl)-4-methyl-4-oxazolidenmethanolu, v různých množstvích v závislosti na rozpouštědle a na koncentraci.

B. Příprava 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu 1,2 NCl (redukce izolovaného iminu borohydridem sodným NaBH_4 , postup I).

Podle tohoto provedení byla do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, vložena sloučenina podle shora uvedeného stupně A v množství 3,17 gramu, což odpovídá 0,01 molu, dále borohydrid sodný NaBH_4 v množství 1,0 gramu, což odpovídá 0,026 molu, toluen PhCH_3 v množství 100 mililitrů a 95 %-ní ethanol EtOH v množství 150 mililitrů. Tato směs byla potom míchána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a získaná látka byla protřepávána s horkou vodou (v množství 300 mililitrů), potom byla směs zfiltrována, promyta dalšími podíly vody (v množství 2×500 mililitrů) a takto získaná výsledná bílá pevná látka byla sušena ve vakuové sušárně po dobu přes noc při teplotě 70°C . Takto získaná pevná látka (surový výtěžek 3,57 gramu) byla potom rozpuštěna ve směsi methanolu a absolutního ethanolu ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{abs. EtOH}$ v množství 100 mililitrů a plynného chlorovodíku HCl v ethanolu EtOH v množství 3 mililitry, potom byl roztok přefiltrován za použití nálevky z jemně porozivního sintrovaného skla a výsledný čirý roztok byl potom zředěn diethyleterem Et_2O v množství 50 mililitrů. Tímto způsobem byla získána světle žlutá krystalická pevná látka, která byla oddělena a promyta diethyleterem Et_2O (v množství 300 mililitrů) a sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě prostředí, přičemž byly získány 2 gramy 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol 1,2 HCl (což odpovídá výtěžku 55,1 %), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 260 do 261°C .

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 69,46, H = 6,16, N = 3,86, Cl = 11,71

Nalezeno : C = 69,46, H = 6,16, N = 3,88, Cl = 11,61.

C. Příprava 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu HCl 0,4 H₂O (redukce izolovaného iminu katalytickou hydrogenací).

Podle tohoto provedení byla do Parrova protřepávacího přístroje vložena iminová sloučenina podle provedení A v množství 1,59 gramu, což odpovídá 0,005 molu, dále absolutní ethanol EtOH v množství 250 mililitrů a oxid platičitý PtO₂ v množství 0,1 gramu (EM Science). Tato suspenze byla potom protřepávána pod atmosférou vodíku za tlaku 276 kPa po dobu jedné hodiny a potom byla zfiltrována za účelem odstranění katalyzátoru a některých nerozpuštěných organických látek. Z takto získaného čirého roztoku žluté barvy bylo potom odstraněno rozpouštědlo, přičemž bylo získáno celkem 0,9 gramu žluté pevné látky. Tato látka byla potom rozpuštěna v roztoku plynného chlorovodíku HCl (v přebytku) v absolutním ethanolu EtOH (v množství 25 mililitrů). Po zfiltrování roztoku byl tento roztok zředěn diethyleterem Et₂O (v množství 25 mililitrů) a získané žluté krystalky byly odděleny filtrací. Po promytí diethyleterem Et₂O byly tyto krystalky sušeny ve vakuové sušárně při teplotě okolí, přičemž bylo získáno 0,74 gramu 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu HCl 0,4 H₂O, což odpovídá výtěžku 40,7 %. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 256 do 257,5 °C.

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 69,47, H = 6,33, N = 3,86, Cl = 9,76

Nalezeno : C = 69,37, H = 6,32, N = 3,85, Cl = 9,77.

Příklad 3

2-// $\backslash$ 10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenyl_7methyl_7amino/-2-methyl-1,3-propandiol.A. Příprava 2-// $\backslash$ 10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenyl_7-methylen_7amino/-2-methyl-1,3-propandiolu (t.zn.příprava izolovaného iminu)-

Podle tohoto provedení byl do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena Dean-Starkovým přívodem, kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, vložen 10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenalkaldehyd v množství 13,3 gramu, což odpovídá 0,05 molu, dále 2-methyl-2-amino-1,3-propandiol v množství 5,25 gramu, což odpovídá 0,05 molu (Aldrich), dále p-toluensulfonová kyselina (Fisher) v množství 20 miligramů a toluen PhH v množství 500 mililitrů. Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 11,5 hodiny. Poté co byl čirý roztok ochlazen vzniklo malé množství dehtovitého materiálu. Žlutý roztok byl potom oddělen dekantováním od této dehtovité hmoty a byl ponechán stát při teplotě okolí po dobu přes noc, přičemž během tohoto časového intervalu se vytvořila světle žlutá pevná látka. Tato pevná látka byla oddělena filtrací a promyta PhH (v množství 2 x 20 mililitrů) a hexanem (v množství 3 x 50 mililitrů) a potom byla vložena do vakuové sušárny, kde byla sušena po dobu přes noc při teplotě okolí, přičemž tímto postupem bylo získáno 14,03 gramu 2-// $\backslash$ 10-(2-hydroxyethoxy)9-anthracenyl_7-amino/-2-methyl-1,3-propandiol, což odpovídá výtěžku 79,4 %. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 143 do 145 °C.

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 71,37, H = 6,56, N = 3,96

Nalezeno : C = 71,16, H = 6,63, N = 3,91.

Analýzami NMR metodou a infračervenou metodou byla zjištěna přítomnost cyklického tautomeru; t.j. 2-(10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenyl)-4-methyl-4-oxazolidenmethanolu v různém množství v závislosti na rozpouštědle a na koncentraci.

B. Příprava 2-[[[10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenyl]-7-methyl-7-amino/-2-methyl-1,3-propandiolu HCl (postup redukce izolovaného líminu borohydridem sodným NaBH₄, postup I).

Podle tohoto provedení byl do jednohrdlové nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, magnetickou míchací tyčinkou a přívodem dusíku, vložen materiál A, získaný shora uvedeným způsobem, v množství 3,53 gramu, což odpovídá 0,01 molu, dále borohydrid sodný NaBH₄ v množství 1,00 gramu, což odpovídá 0,026 molu, toluen PhCH₃ (v množství 100 mililitrů) a absolutní ethanol (v množství 150 mililitrů). Tato směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě okolí. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a k takto získanému materiálu byla potom v této nádobě přidána voda v množství 300 mililitrů. Tímto způsobem byla získána olejovitá žlutá látka, která byla extrahována ethylesterem kyseliny octové EtOAc (v množství 3 x 125 mililitrů). Získané extrakty byly potom spojeny, promyty solankou (v množství 50 mililitrů) a dále byla tato látka sušena síranem hořečnatým MgSO₄, zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž byla získána žlutá pěna. Tato byla potom rozpuštěna ve směsi plynného chlorovodíku HCl v absolutním ethanolu EtOH (v přebytku), potom byla tato látka zfiltrována prostřednictvím nálevky z jemně porozivního sintrovaného skla a výsledný čirý žlutý roztok byl potom zředěn na objem 500 mililitrů diethyleterem Et₂O. Tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla odfiltrována, promyta diethyleterem Et₂O (v množství 2 x 100 mililitrů) a sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 20°C, přičemž tímto postupem bylo získáno 3,22 gramu 2-[[[10-(2-hydroxyethoxy)-9-anthracenyl]-7-methyl-7-amino/-2-methyl-1,3-propandiolu HCl, což odpovídá výtěžku 82,2 %. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 180 do 183°C (za rozkladu).

Elementární analýza:

Vypočteno : C = 64,36, H = 6,69, N = 3,57, Cl = 9,05

Nalezeno : C = 64,30, H = 6,70, N = 3,53, Cl = 9,09.

C. Příprava 2-[[[10-(2-hydroxyethoxyl)-9-anthracenyl]-7-methyl-7-amino/-2-methyl-1,3-propandiolu HCl (postup redukování izolovaného iminu katalytickou hydrogenací, postup II).

Podle tohoto provedení byla do nádoby s kulatým dnem vložena iminová sloučenina připravená podle stupně A v množství 0,706 gramu, což odpovídá 0,002 molu, dále methanol (v množství 150 mililitrů) a oxid platičitý PtO₂ (EM Science) v množství 0,1 gramu. Tato suspenze byla potom promíchávána pod atmosférou vodíku o tlaku 0,1 MPa po dobu 0,5 hodiny a potom byla zfiltrována za účelem odstranění katalyzátoru. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno z tohoto čirého žlutého roztoku, přičemž vznikla žlutá pevná látka. Tato látka byla potom rozpuštěna v přebytkovém množství 9,3 M chlorovodíku v absolutním ethanolu EtOH (v množství 2 mililitry). Po zfiltrování byl roztok zředěn diethyleterem Et₂O (v množství 100 mililitrů) a takto vzniklé žluté krystaly byly odděleny filtrací. Tento surový materiál byl mekrystalován ze směsi ethanolu a diethyleteru EtOH/Et₂O v poměru 1 : 4, zfiltrován a promyt diethyleterem Et₂O (v množství 2 x 100 mililitrů), přičemž takto získané krystaly byly sušeny ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C po dobu přes noc, a tímto postupem bylo získáno 0,043 gramu 2-[[[10-(2-hydroxyethox)-9-anthracenyl]-7-methyl-7-amino/-2-methyl-1,3-propandiolu HCl. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 176 do 178°C, /C,H,N,Cl/.

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

Podle tohoto příkladu provedení se postupovalo tak, že se do dvoulitrové Erlenmeyerovy nádoby vložil 6-chrysenkarbaldehyd v množství 21,2 gramu, což odpovídá 82,7 mmolu, který byl získán postupem A, dále 2-methyl-2-amino-1,3-propandiol v množství 9,13 gramu, což odpovídá 86,6 mmolu, dále p.toluensulfonová kyselina, voda v množství 0,5 gramu, což odpovídá 2,5 mmolu, a 500 mililitrů toluenu. Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem po dobu několika minut, přičemž byla odehnána voda v množství asi 2 až 3 mililitry. Výsledný zlatě zbarvený roztok byl potom ponechán ochladit na teplotu okolí, potom byl tento roztok zředěn 500 mililitry absolutního ethanolu a nakonec míchán po dobu přes noc. K této reakční směsi byl potom přidán kyanoborohydrid sodný NaBH_3CN (čistoty 95 %) v množství 2,51 gramu, což odpovídá 42 mmolům. Po rozpuštění této látky byl přidán do roztoku indikátor, kterým byla bromkrezolová zeleň v množství 5 miligramů. K výslednému modrému roztoku bylo přidáno pět kapek 1M g kyseliny chlorovodíkové v absolutním ethanolu EtOH každých 15 minut. Po třech dnech se zabarvení indikátoru změnilo na zelenou barvu a potom na žlutou, přičemž v nádobě vznikla objemná sraženina. Do této nádoby bylo potom přidáno 10 mililitrů 1M kyseliny chlorovodíkové v absolutním ethanolu EtOH . Reakční objem byl potom zředěn na 4 absolutním eterem a potom byl tento roztok míchán po dobu jedné hodiny. Vysrážený podíl byl potom zfiltrován za použití středně porézní skleněné fritové nálevky, a potom byla sraženina stlačena do sucha. Potom byl takto získaný filtrační koláč promyt řádně 5 x 250 mililitrovými podíly 20 %-ní kyseliny chlorovodíkové, potom byl stlačen do sucha a potom byl opět promyt 4 x 500 mililitrovými podíly dichlormethanu CH_2Cl_2 , stlačen a odsát do sucha. Tímto způsobem byl získán pevný podíl, který byl rozpuštěn v 1400 mililitrech absolutního ethanolu EtOH . K této směsi byl potom přidán 1 mililitr 1M kyseliny chlorovodíkové v absolutním ethanolu EtOH a 5 gramů Calgonu, což je druh aktivního uhlí, a tato směs byla potom zahřívána k varu a zfiltrována přes vrstvu Celitu, což je druh filtračního prostředku. Takto získaný průzračný žlutý roztok byl potom zkoncentrován na objem 500 mililitrů a potom byl zředěn na 2 pomocí absolutního diethyleteru.

Po další krystalizaci (prováděné dvakrát) ze směsi methanolu a diethyleteru $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$ v poměru 1/3 bylo získáno 18,07 gramu (což odpovídá výtěžku 52,5 %) 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě hydrochloridu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 241 do 243 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d y 5 - 52

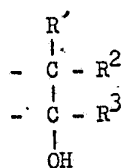
V těchto příkladech provedení bylo použito analogických postupů jako je uvedeno v příkladu 4, přičemž jako výchozích látek bylo použito vhodného aldehydu a aminoalkoholu. Sloučeniny obecného vzorce I připravené ve formě hydrochloridových solí podle těchto postupů jsou uvedeny v následující tabulce (všechny sloučeniny byly analyzovány a odpovídaly přesně dané struktuře).

Sloučenina	Ar	R ¹	R ²	Rekrysta- lizační rozpuštědlo	Teplota tání (d=za rozkladu)
5	10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	268-269 (d)
6	9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	139-140 (d)
7	10-SMe-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	225-226 (d)
8	10-(2-CH ₂ CH ₂ Cl)-f-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	229-231 (d)
9	4,10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	261-262 (d)
10 1/4 H ₂ O	10-CH ₂ OH-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	209-210 (d)
11 1/2 H ₂ O	10-Me-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	>300 (d)
12	10-Br-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	263-264 (d)
13	10-Cl-9-An	CH ₂ OH	C ₂ H ₅	M/EE	252-254 (d)
14	4,5-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	239,5-240,5 (d)
15	3-F1	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	262-265,5 (d)
16	4-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	225-226 (d)
17	10-SOCH ₃ -9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	266-268 (d)
18	2-Tr	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	207-208,5 (d)
19	10-OMe-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	173-174 (d)
20	10-CN-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	307-308
21	10-Br-1-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	225-226,5 (d)
22	1-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	189-191 (d)
23a	2-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	265-266 (d)
23b	3-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	268-269 (d)
24	10-SEt-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	201-202 (d)
25	10-SCH ₂ CH ₂ OH-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	199-200 (d)
26	10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₂ OH	E/EE	251-254 (d)
27	3,10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	303-304 (d)
28	2,10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	305-306 (d)
29	6-CH	CH ₂ OH	CH ₂ OH	M/EE	238-239 (d)
30	6-Ch	CH ₂ OH	C ₂ H ₅	E/EE	241-243 (d)
31	3-F1	CH ₂ OH	CH ₂ OH	M/EE	240-241 (d)
32	3-F1	CH ₂ OH	C ₂ H ₅	M/EE	250-252 (d)
33	10-OEt-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	229-230 (d)
34	7-F1	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	204-206 (d)
35 1/2 H ₂ O	10-OCH ₂ CH ₂ OH-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	179-181 (d)
36	10-SO ₂ CH ₃ -9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	

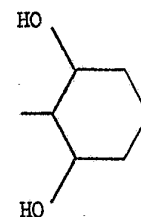
Sloučenina	Ar	R ¹	R ²	Rekrystali- lizační rozpouštědlo	Teplota tání (d=za rozkladu)
37	3-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	268-289 (d)
38	{ 2-Et-9-An 3-Et-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	203-250 (d)
		CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	
39 ⁺	6-Ch	CH ₂ OH	CH ₂ OHEt	M/EE	230-232 (d)
40	6-Ch	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	E/EE	233-234 (d)
41	3-F1	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	E/EE	222-223 (d)
42 ⁺ 9/20	3-F1	CH ₂ OH	CH ₂ OEt	E/EE	179-180
43 ⁺	9-An	CH ₂ OH	CH ₂ OHEt	E/EE	176,5-178,5
44 ⁺	6-Ch			M/EE	280-282 (d)
45 ⁺	3-F1			M/EE	258-260 (d)
46 ⁺⁺ 1/3 H ₂ O	6-Ch	CH ₂ OH	i-Pr	E/EE	223-223,5 (d)
47 ⁺⁺	3-F1	CH ₂ OH	i-Pr	E/EE	216-217 (d)
48 ⁺ 1/3 EtOH	6-Ch	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	233-235 (d)
49 ⁺ 11/20H ₂ O	3-F1	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	210-212 (d)
50 1/4 H ₂ O	10-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ -9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	182-183 (d)
51 11/20 H ₂ O	10-Im-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	212-215 (d)
52	9-An	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	E/EE	214-215 (d)

Poznámka: ve všech uvedených sloučeninách znamená R³ = R⁴ = H

v příkladech 44 a 45 představuje



cyklohexandiolový kruh



Vysvětlivky:

An - antracenylyl
F1 - fluoranthenyl
Tr - trifenylenyl
Ch - chrysenyl
Im - imidazolyl
Et - ethyl

i-Pr - izopropyl
M/EE - methanol/diethyleter
E/EE - ethanol/diethyleter
(d) - za rozkladu

+

v těchto případech byla aminoalkanolová výchozí sloučenina ve formě hydrochloridové soli, která byla neutralizována ekvimolárním množstvím methanolickeho methoxidu sodného a po zpracování za varu bylo použité rozpouštědlo odstraněno v rotačním odpařováku, přičemž potom následovala redukční aminace, která byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 4.

++

v těchto případech byla aminoalkanolová výchozí sloučenina ve formě acetátu, přičemž reagovala s ekvimolárním množstvím methoxidu sodného v methanolu a po zpracování za varu bylo použité rozpouštědlo odstraněno v rotačním odpařováku, přičemž potom následovala redukční aminace, která byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 4.

Příklad 53

A. Methansulfonát 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

Podle tohoto příkladu provedení bylo do 12-ti litrové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena míchadlem, upraveným shora, dále chladičem, teploměrem a DeanStarkovým zachycovačem, vložen chrysen-6-karbaldehyd v množství 260 gramů, což odpovídá 1,01 molu, dále 2-amino-2-methyl-1,3-propandiol v množství 213 gramů, což odpovídá 2,03 molu, dále p-toluensulfonová kyselina ve formě monohydrátu v množství 20,8 gramu, což odpovídá 0,104 molu, a 3,8 litru toluenu PhCH_3 . Takto připravená směs byla míchána pod zpětným chladičem za současného odstraňování vody po dobu dvou hodin (nebo tak dlouho, dokud se neshromažďovala žádná voda). Takto získaná směs byla ochlazená na teplotu okolí a potom byla zředěna 3,8 litru absolutního ethanolu. Potom byl v další fázi postupu za míchání a po částech k takto míchané směsi přidán borohydrid sodný v pevném stavu v množství 46 gramů, což odpovídá 1,22 molu, přičemž teplota byla udržována v rozmezí od 25 do 30°C vnějším chlazením. Po dokončení přidavku byla reakční směs míchána po dobu dalších 3 hodin při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua na objem 800 mililitrů, přičemž teplota nádoby byla udržována na teplotě 40°C nebo na teplotě nižší. Takto vzniklá kašovitá hmota byla rozředěna vodou v množství 6 litrů a potom byla ochlazená na teplotu 5°C.

Pevný podíl, získaný shora uvedeným postupem byl oddělen filtrací a potom byl promyt vodou v množství 2 x 1,5 litru⁺. Získaná pevná látka byla potom suspendována ve směsi SD3A v množství 2,5 litru a methansulfonové kyseliny v množství 107,2 gramu, což odpovídá 1,12 molu. Takto získaný výsledný roztok byl zfiltrován a zředěn pěti litry toluenu PhCH_3 . Po krystalizaci, která probíhala po dobu přes noc při teplotě okolí, byla směs ochlazená na teplotu 5°C a při této teplotě byla udržována po dobu jedné hodiny, a potom byla zfiltrována. Takto získaný pevný podíl byl potom promyt toluenem PhCH_3 v množství 100 mililitrů a potom byl sušen, přičemž tímto postupem bylo získáno 417 gramů (což odpovídá výtěžku 93 %) methansulfonátu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu, přičemž toto uvedené množství zahrnuje i druhý podíl, který byl získán z filtrátu a přidán k prvnímu podílu. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 239 do 240°C (za rozkladu); elementární analýza /C,H,N,S/ odpovídala uvedené sloučenině.

B. 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiol.

Podle tohoto provedení byl k rychle míchanému roztoku hydrochloridu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu z příkladu 4 v množství 20 gramů, což odpovídá 52,35 mmolu, ve směsi methanolu v množství 200 mililitrů a vody v množství 800 mililitrů, přidán po kap-

kách během intervalu 10 minut 1 M roztok hydroxidu sodného v množství 55 mililitrů. Takto získaná bílá sraženina byla odfiltrována a potom byla promyta horkou vodou v množství 4 x 500 mililitrů a potom diethyleterem v množství 1 litr, potom byla odsáta do sucha a umístěna do vakuové pece po dobu přes noc. Tímto způsobem bylo získáno celkově 17,43 gramu (což odpovídá výtěžku 96,4 %) 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 200 do 202 °C; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala uvedené sloučenině.

C. Laktát 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

Podle tohoto provedení byla směs 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě volné báze, získané podle příkladu 53B, v množství 3,45 gramu, což odpovídá 10 mmolu, a kyseliny mléčné ve formě 85 %-ní kapaliny v množství 1,04 gramu, což odpovídá 10 mmolu, v methanolu v množství 500 mililitrů, přivedena k varu pod zpětným chladičem, přičemž potom byla zfiltrována za pomoci skleněné fritové nálevky. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařovačce, přičemž byla získána surová pevná bílá hmota. Tato látka byla krystalována ze směsi methanolu a diethyleteru $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$ celkem třikrát, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 1,84 gramu (což odpovídá 42,2 %-nímu výtěžku) laktátu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu. Teplota tání tohoto produktu byla v rozmezí od 163 do 164 °C, hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly teorii.

D. Citrát 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

Podle tohoto provedení byla směs 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě volné báze, který byl připraven podle příkladu 53B, v množství 3,45 gramu což odpovídá 10 mmolu, a kyseliny citronové v množství 1,92 gramu, což odpovídá 10 mmolu, v 500 mililitrech methanolu, zahřívána tak dlouho, dokud se pevný podíl nerozpustil, přičemž potom byla směs zfiltrována skleněnou fritovou nálevkou. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno, přičemž byla získána surová bílá pevná látka. Tato byla smísena s absolutním ethanolem v množství 2 x 300 mililitrů a zahřívána při varu, přičemž vzniklá směs byla zfiltrována, čímž byl získán bílý pevný materiál. Tato látka byla potom rekrystalována dvakrát ze směsi methanolu a diethyleteru $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$, potom byla zfiltrována a sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 1,24 gramu citrátu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 146 do 151 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené látce.

E. 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiol-hydroxyethansulfonát.

Podle tohoto provedení byl methansulfonát 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu v množství 10,0 gramu, což odpovídá 26,63 mmolu, neutralizován 1N hydroxidem sodným v množství 30 mililitrů ve směsi methanolu a vody $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ v množství 200/800 mililitrů stejným způsobem jako v postupu podle příkladu 1. Tímto způsobem byla získána bílá pevná látka, která byla zfiltrována, promyta postupně horkou vodou v množství 3 x 600 mililitrů, methanolem v množství 200 mililitrů a diethyleterem v množství 2 x 500 mililitrů, potom byl pevný podíl odsát do polosucha a potom resuspendován methanolu v množství 500 mililitrů. K této směsi byl potom přidán 0,43 vodný roztok 2-hydroxyethansulfonové kyseliny v množství 30 mililitrů. Mírným zahříváním při varu byl získán roztok, který byl potom

zfiltrován. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž byla získána vlhká bílá pevná látka. Tento produkt byl potom triturován suchým diethyleterem, přičemž tímto způsobem byl získán 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiol-2-hydroxy-ethansulfonát; hodnoty elementární analýzy /C,H,N,S/ odpovídaly uvedenému sloučenině.

+

Poznámka: v následujícím postupu, vztahujícímu se k této metodě, bylo v jednotlivých případech provedeno suspendování buďto v absolutním ethanolu nebo methanolu a potom byla přidána kyselina methansulfonová. Po mírném zahřívání a po zfiltrování byl výsledný roztok zředěn diethyleterem, hexanem nebo toluenem PhCH_3 . Takto vzniklá sraženina byla potom zfiltrována a potom rekrystalována, přičemž byla získána požadovaná sloučenina.

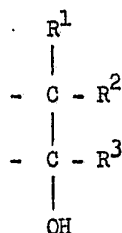
Příklady 54 - 69

Použitím analogických postupů jako je postup podle příkladu 53A byly připraveny následující sloučeniny obecného vzorce I ve formě jejich methansulfonátových solí (všechny analyzované sloučeniny odpovídaly přesně daným strukturám).

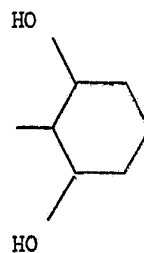
Sloučenina	Ar	R ¹	R ²	Rekrystalizační rozpouštědlo	T _g (°C, d = za rozkladu)
54	10-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	234-235 (d)
55	10-3Me-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	193-194 (d)
56	10-(2-CH ₂ CH ₂ Cl)-9-An	CH ₂ -OH	CH ₃	E/EE	210-210,5 (d)
57	4,5-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	252-253 (d)
58	4-Cl-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	223-233,5 (d)
59	2-Tr	CH ₂ OH	CH ₃	M/EE	259-261 (d)
60 3/4 H ₂ O	10-morfolin -9-An	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	159-160 (d)
61	12-Et-6-Ch	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	189-192 (d)
62 1/3 H ₂ O	12-Cl-7-Ch	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	233-233,5 (d)
63	12-OC ₂ H ₅ -6-Ch	CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	202-204 (d)
64 1/3 H ₂ O 1/10 i-PrOH	4-Cl-10-(2-OCH ₂ -CH ₂ OH)-9-An	CH ₂ OH	CH ₃	P/EE	156-158 (d)
65	4-Et-3-Fl	CH ₂ OH	CH ₃	E/hex	198-199 (d)
66 ⁺	6-Ch	CH ₂ OH	H	M/EE	208-209 (d)
67 ⁺	9-An	CH ₂ OH	iPr	E/EE	192-194 (d)
68	9-An	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	E/EE	212-213 (d)
69	9-An	viz pozn.		M/EE	251-252 (d)

Poznámka: uvedené zkratky mají stejný význam jako u příkladů 5 až 52, přičemž P/EE znamená rozpouštědlovou směs izopropanol/diethyleter a E/her znamená rozpouštědlovou směs ethanol/hexan.

V příkladu 69 znamená



cyklohexandiolový kruh



V těchto případech byla aminoalkanolová výchozí sloučenina ve formě hydrochloridové soli, která byla neutralizována ekvimolárním množstvím methanolického methoxidu sodného a potom po zahřívání bylo rozpouštědlo odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž potom následovala redukční aminace, která byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 4.

Příklad 70

Diacetát 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiylu.

Podle tohoto příkladu provedení byla směs hydrochloridu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiolu v množství 5,0 gramu, což odpovídá 13,1 mmolu, a acetylchloridu v množství 5,0 mililitrů, což odpovídá 70,4 mmolu, zahřívána pod zpětným chladičem v tetrahydrofuranu THF v množství 200 mililitrů pod atmosférou dusíku po dobu 12 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného v množství 500 mililitrů a potom byla extrahována ethylesterem kyseliny octové EtOAc v množství 3 x 500 mililitrů. Získané ethylacetátové vrstvy byly spojeny, usušeny pomocí uhličitanu draselného a nakonec zfiltrvány, přičemž byla získána slabě žlutá čirá kapalina. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž byla získána bělavá látka v pevném stavu. Tato pevná látka byla potom rekrystalována třikrát ze směsi toluenu a hexanu $PhCH_3$ /hexan v poměru 1 : 1. Po zfiltrování a sušení bylo získáno 3,67 gramu (což odpovídá výtěžku 65,2 %) diacetátu 2-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2-methyl-1,3-propandiylu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 136 do 137,5 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d 71

Methansulfonát meso-3-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2,4-pentandiolu.

Podle tohoto příkladu provedení byl do nádoby s kulatým dnem vložen acetát meso-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiolu, připravený podle příkladu 60C a ekvimolární množství methoxidu sodného a methanolu v množství 100 mililitrů. Po zahřátí za účelem usnadnění rozpouštění, bylo použité rozpouštědlo odstraněno v rotačním odpařováku, a po přidavku chrysen-6-karbaldehydu následoval reakční průběh; který odpovídal běžné redukční aminační metodě, která je uvedena v příkladu 53A, přičemž tímto způsobem byl získán methansulfonát meso-3-(/6-chrysenylmethyl/amino)-2,4-pentandiolu. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 221 do 223 °C; systém CH₃OH/Et₂O; elementární analýza /C,H,N,S/ odpovídala uvedené sloučenině.

P ř í k l a d y 72 a 73

Methansulfonát 2-*β*-(/3-fluoranthenylmethyl/amino)-1-*Λ*,3-*Λ*-cyklohexandiolu a methansulfonát 2-*β*-(/6-chrysenylmethyl/amino)-1-*Λ*,3-*Λ*-cyklohexandiolu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito stejného postupu jako v příkladu 53B, přičemž se vycházelo ze sloučeniny 45, která byla převedena na svoji volnou bázi. Po přidání ekvivalentního množství kyseliny methansulfonové (o čistotě 99,5 %), které následovalo po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a diethyleteru EtOH/Et₂O, byl získán methansulfonát 2-*β*-(/3-fluoranthenylmethyl/amino)-1-*Λ*,3-*Λ*-cyklohexandiolu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 214 do 216 °C (za rozkladu); elementární analýza /C,H,N,S/ potvrdila uvedenou sloučeninu. Methansulfonát 2-*β*-(/6-chrysenylmethyl/amino)-1-*Λ*,3-*Λ*-cyklohexandiolu byl připraven z odpovídající hydrochloridové soli podobným způsobem, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 280 do 281 °C (za rozkladu); elementární analýza /C,H,N,S/ takto získaného produktu odpovídala uvedené sloučenině.

P ř í k l a d 74

(+ -)-(2R⁺,3RS,4R⁺)-3-(/6-chrysenylmethyl/amino)-3-methyl-2,5-pentandiol methansulfonát.

Podle tohoto příkladu provedení byl do nádoby s kulatým dnem vložen (+ -)-(2R⁺,3RS,4R⁺)-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiol acetát a ekvimolární množství methoxidu sodného a methanolu v množství 100 mililitrů. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno v rotačním odpařováku a po přidavku chrysen-6-karbaldehydu proběhl běžný reakční postup redukční aminace, který je uveden v příkladu 4, přičemž při tomto postupu byl získán methansulfonát(+ -)-(2R⁺,3RS,4R⁺)-3-(/6-chrysenylmethyl/amino)-3-methyl-2,5-pentandiolu o teplotě tání v rozmezí od 182 do 183 °C (za rozkladu); systém EtOH/Et₂O, hodnoty elementární analýzy /C,H,N,S/ odpovídaly uvedené sloučenině.