

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 347

(11)

(13) B²

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 215/08

(21) PV 1087-89,0

(22) Přihlášeno 16 05 84

Právo 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 KAROLINA (US)

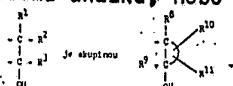
(73) Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
LONDÝN (GB)

(54) Způsob přípravy polycyklických aromatických
alkanolových derivátů

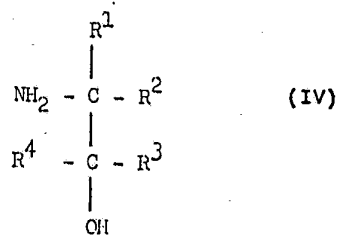
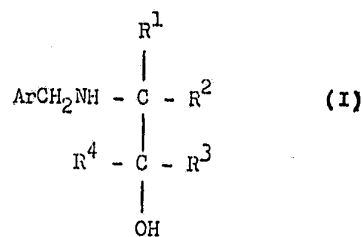
(57) Způsob přípravy polycyklických
aromatických alkanolových derivátů obec-
ného vzorce I nebo monomethylového, nebo
monoethylového derivátu této sloučeniny,
včetně etherů této sloučeniny obecného vzor-
ce I, které obsahují celkově maximálně 28
atomů uhlíku, esterů a solí této sloučeniny,
kde Ar znamená



příčímž tyto zbytky jsou případně substi-
tuovány, R¹ je C₁₋₃ alkyl substituovaný
hydroxykupinou, R² je vodík, C₁₋₃ al-
kyl nebo hydroxymethylová skupina,
R³ a R⁴ znamenají vodík, methyl nebo ethyl,
příčímž R¹, R², R³ a R⁴ obsahují celkově
maximálně pět atomů uhlíku, nebo skupina



kde - C - C - je pětičlenný nebo šestičlen-
ný kruh obsahující dvě nebo tři hydroxysku-
piny, R⁵ je vodík, methyl nebo hydroxymet-
hyl, R⁶ a R⁷ znamenají vodík nebo methyl,
R⁸ je vodík, hydroxyskupina, methyl nebo
hydroxymethyl, příčímž R⁹, R¹⁰, R¹¹
a - C - C - kruh obsahují celkově
méně než sedm atomů uhlíku,
reakcí sloučeniny obecného vzorce ArCH₂L,
kde Ar má již uvedený význam a L je odště-
pitelná skupina, se sloučeninou obecného
vzorce IV, kde R¹ až R⁴ mají již shora uve-
dený význam.



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.

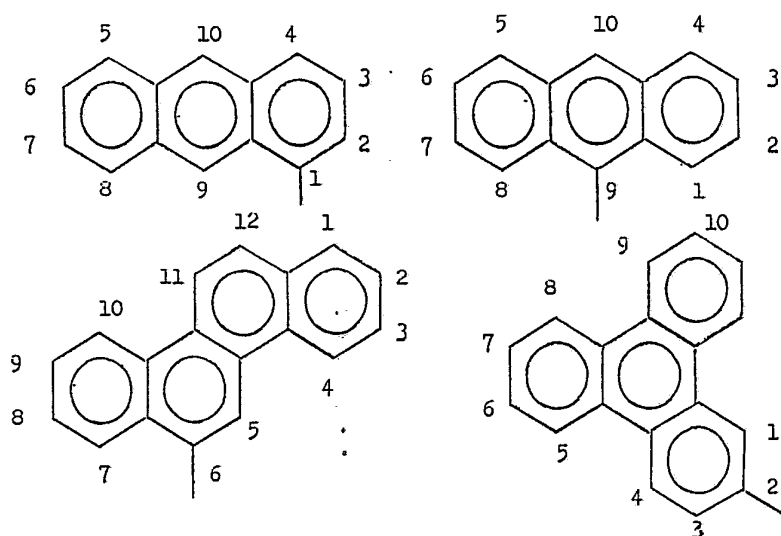
Pokud se týče dosavadního stavu techniky, popisuje se v Gazz. Chim. Ital., 93, 118, 1963, postup přípravy 2-fenylmethylamino-2-methyl-1,3-propandiolu, ovšem nikde se zde neuvádí, že by tato látka projevovala účinnost proti nádorům. Analogy nitrakryn (1-nitro-9-((3'-dimethylaminopropyl)amino)akrydinu), 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 chránicích prostředků u myši.

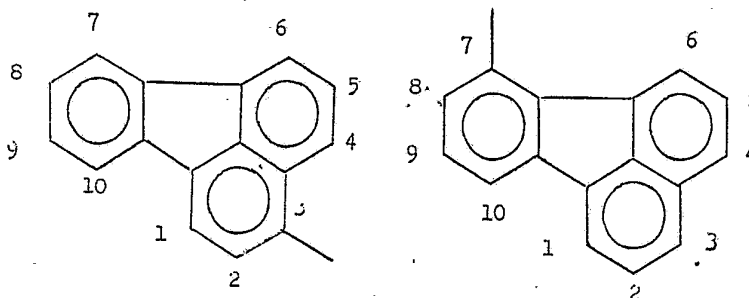
Podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že nová skupina polykarboxyklických aromatických alkanolových derivátů, které projevují biocidní účinnost.

Podstata způsobu přípravy polycyklických aromatických alkanolových derivátů 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 kterých znamená Ar zbytek vybraných ze skupiny zahrnující:





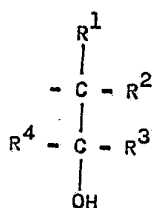
příčemž tyto zbytky jsou případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které dohromady obsahují maximálně čtyři atomy uhlíku, a které jsou stejné nebo rozdílné, přičemž jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, dále skupinu $S(O)_n R^5$, 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 zbytek Ar je případně substituován skupinou $NR^6 R^7$, 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 $NR^6 R^7$ tvoří pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, který případně obsahuje jeden nebo dva další hetero atomy,

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

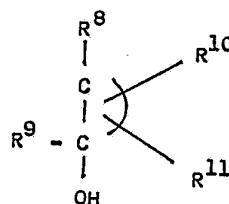
R^2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxymethylová skupina,

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 a R^4 dohromady obsahují maximálně pět atomů uhlíku, nebo skupina:



je



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, hydroxyskupina, methylová skupina, nebo hydroxymethylová skupina,

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a $-C-C-$ kruh dohromady obsahují méně než sedm atomů uhlíku, spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce



ve které má substituent Ar již shora uvedený význam, a

L je odštěpitelná skupina, se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají již shora uvedený význam.

Vhodnými odštěpitelnými skupinami jsou skupiny, které jsou definovány v J. March., Advanced Organic Chemistry, 2. vydání, str. 683 - 895, Mc Graw Hill, New York, 1977.

Mezi tyto skupiny je možno zahrnout atomy halogenů, jako je chlor, nebo brom, a deriváty sulfonových kyselin, jako je například p-toluensulfonát. Tato reakce se výhodně provede ve vhodném rozpouštědle, jako je například dipolární aprotické rozpouštědlo nebo alkohol, při neextrémní teplotě v rozmezí od 50 do 150 °C, přičemž obvykle se tato reakce provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 do 100 °C. Sloučeniny obecného vzorce



mohou být připraveny známými metodami z dosavadního stavu techniky.

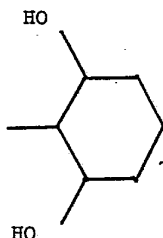
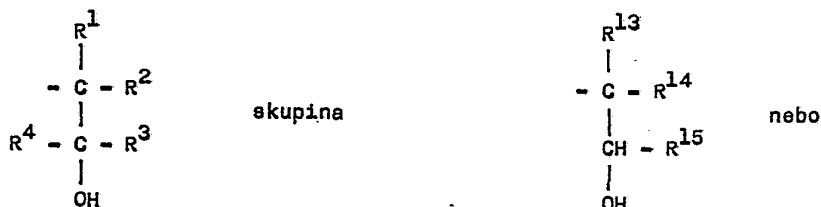
Sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu projevují biocidní účinnost, zejména mají protinádorový účinek.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu, 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 $S(O)_n R^5$ nebo atom chloru, imidazolylová skupina, morfolinová skupina, kyanoskupina nebo atom bromu. Výhodnými substituenty jsou atom chloru, 2-chlorethylová skupina nebo skupina $OCH_2CH_2R^{12}$, ve které substituent R^{12} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo skupinu $S(O)_n CH_3$, ve které je n celé číslo 0, 1 nebo 2. Uvedené substituenty mohou být připojeny na kteroukoliv polohu aromatického kruhu. Ve výhodném provedení podle vynálezu, v případě, že je zbytek Ar substituován, potom je substituován pouze jedním substituentem.

Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je



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 skupina



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 těchto sloučenin.

Estery a nefarmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou vhodnými meziprodukty při přípravě sloučenin obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, a z tohoto důvodu rovněž náleží do rozsahu postupu přípravy sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu. Sole 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 připravené postupem podle vynálezu jsou odvozeny od kyselin všeobecně známých podle dosavadního stavu techniky, které jsou vhodné pro přípravu esteru, 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-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
- 2-((1-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
- 2-((10-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
- 2-((10-brom-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
- 2-methyl-2-((10-methyl-9-antracenylnmethyl)amino)-1,3-propandiol,
- 2-methyl-2-((10-methylthio-9-antracenylnmethyl)amino)-1,3-propandiol,

2-((10-/2-chlorethyl-/9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-hydroxymethyl-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
10-((1,1-bis/hydroxymethyl/ethylamino)methyl-9-antracenkrabonitril,
2-methyl-2-((10-methylsulfinyl-9-antracenylnmethyl)-amino)-1,3-propandiol
2-((10-methoxy-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-brom-1-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((4,10-dichlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((4,5-dichlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2,10-dichlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((3,10-dichlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((3-fluorantrylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-methyl-2-((2-trifenylenylmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((4-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-ethylthio-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-/2-hydroxyethylthio-/9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((2-terc. butyl-10-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol,
2-((7-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-/2-hydroxyethylloxy-/9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-ethoxy-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-butoxy-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
2-((10-butyl-9-antracenylnmethyl)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-fluoranthenylnmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-ethyl-2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((10-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-ethyl-1,3-propandiol,
2-((3-chlor-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
(+ -)(2R⁺, 3S⁺)-2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
2-((2-ethyl-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol a 2-((3-ethyl-9-antracenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
(+ -)(2R⁺, 3S⁺)-2-((9-antracenylnmethyl)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-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-methyl-1-propanol,
(+ -)(2R⁺, 2S⁺)-2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,3-butandiol,
2-ethoxymethyl-2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-1,3-propandiol,
2-((9-antracenylnmethyl)amino)-2-ethoxymethyl-1,3-propandiol,
2-β-((6-chrysenylmethyl)amino)-1-α,3-α-cyklohexandiol,
2-β-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-1-α,3-α-cyklohexandiol,
2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
2-((10-chlor-1-antracenylnmethyl)amino)-3-methyl-2,5-pentandiol,
2-((10-chlor-1-antracenylnmethyl)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-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-methyl-2-((/10-morfolino-9-antraceny)methyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-(/9-antraceny)methyl)amino)-3-methoxy-2-methyl-1-propanol,
 2-((/12-chlor-6-chrysenyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((9-antraceny)methyl)amino)-2-izopropyl-1,3-propandiol,
 2-((9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
 2-(((10-/1H-imidazol-1-yl/-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-(4-ethyl-3-fluorantheny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-(((12-ethoxy-6-chrysenyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 (1,2,3)-2-(9-antraceny)methyl)amino)-1,3-cyklohexandiol,
 2-(((4-chlor-10-hydroxyethoxy)-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,

2-(((4-ethyl-3-fluorantheny)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-chrysenyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol, 2-((3-fluorantheny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol a 2-(((10-/2-hydroxyethoxy/-9-antraceny)methyl)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 nádorům, 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 u 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 proti nádorům vyskytujícím se u myši, vůči lymfocytické leukémii P388/O, lymfocytické leukémii L1210, melanotickému melanomu B16, mastocytomu P815, MDAY/D2 fibrosarkomu, adenokarcinomu tračnicku 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., s J.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 D, cis-platin, a bis-chlorethylnitrosomočovina. Sloučeniny obecného vzorce I, připravené postupem podle vynálezu, projevují potenciální účinnost vůči těmto uvedeným nádorům, resistantním vůči těmto uvedeným léčivům, což vyplývá z testovacích postupů na P388/O uvedeným výše.

U sloučenin, připravených postupem podle vynálezu, obecného vzorce I byl 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 tračnicku. 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 pre-

vence 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.D. Wilsona a kol., *Nucleic Acids Research* 4, 2697/1954, přičemž hodnota log P, zjištěna metodou C. Hanshe a A. Leo v *Substituent Constants for correlation analysis* v Chemistry and 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 vynálezu, etheru nebo esteru této sloučeniny nebo adiční sůl této sloučeniny s kyselinou.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, připravené postupem podle vynálezu, které je požadováno k dosažení požadovaného 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 podána. 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 přídavnými látkami. Nosičová látka nebo látky musí být kompatibilní s dalšími složkami tohoto prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

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

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 báze sloučeniny, je často vhodné podávat adiční sůl s kyselinou odvozenou od této shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Výše uvedené prostředky jsou 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 jednou 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 pojivovým materiálem, 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 se může rovněž přidat další přídavná látka nebo látky. Těmito přídavnými látkami mohou být například aromatické přísady, činidla zpomalující krystalizaci cukru nebo činidla, která zvyšují rozpustnost kterékoliv složky, jako je například vicesytný alkohol, například glycerol nebo sorbitol.

Prostředky pro rektální podávání mohou být ve formě čípků 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 dextrózy 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 izethionátová 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, tlumící přísady, aromatizující činidla, pojiva, povrchově aktivní činidla, ztužovadla, 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 tento vynález blíže ilustrovat. Všechny uvedené teploty jsou uvedeny v Celsiově stupnici.

Všeobecné poznámky:

Všechna použitá rozpouštědla měla v těchto příkladech reagenční čistotu, přičemž byla použita bez dalšího 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 3Å. 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 (Systém 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_x připravených podle dále uvedených příkladů, bylo použito odpovídajících metod. V případě, kdy byly prováděny elementární analýzy u meziproduktů nebo u výchozích látek, jsou tyto analyzované elementy označovány například $\text{C}_x\text{H}_y\text{N}_z$ nebo $\text{C}_x\text{H}_y\text{Cl}_z$, atd. Ve všech dále uvedených analýzách jsou experimentálně zjištěné hodnoty odlišné od vypočítaných hodnot v rozmezí $\pm 0,4\%$.

Příprava výchozích sloučenin:

P ř í k l a d A

6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byl do tříhrdlové nádoby o objemu pěti litrů, vybavené mechanickým míchadlem s horním pohonem, teploměrem, chladičem a přívodem dusíku, vložen chrysen v množství 100 gramů, což odpovídá 0,438 molu, a o-dichlorbenzen v množství 2500 mililitrů. Potom byla kapalina zahřátá, přičemž obsah byl zahříván tak dlouho, dokud se velké hrudky pevné hmoty nerozpustily (při teplotě 80°C) a potom byla tato kapalina prudce ochlazená, přičemž vznikly jemné krystalky. Po dalším ochlazení pomocí soli a ledu na teplotu 5°C byl přidán ve formě jednorázového přídavku chlorid ciničitý SnCl_4 (čistota 98 %, 228,2 gramu, 0,876 molu, 102,4 mililitrů). Při tomto zpracování nastaly žádné teplotní změny. Teplota nádoby byla nadále udržována pod teplotou 5°C , přičemž byl přidán *o*, *o*-dichlormethylmethylether (v množství 70,48 gramu, 0,613 molu, 55,45 mililitru), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách během jedné hodiny. Takto vzniklá suspenze byla pomalu zahřátá na teplotu 40°C během 4 hodin a potom byla míchána po dobu 16 hodin. Během zahřívání a v počátečním stadiu reakce při teplotě 40°C nastal značný vývoj plynného chlorovodíku HCl . Reakce byla potom ochlazená na teplotu 10°C a dále byla provedena hydrolýza opatrným přídavkem 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 byl tento podíl opět zfiltrován. Čirý žlutý roztok byl potom rozdělen na dva podíly, které byly vedeny přes 500-ti gramové náplně silikagelu metodou mžikové chromatografické metody (silikagel 60, 230-400 mesh), za použití toluenu jako elučního rozpouštědla ve formě frakcí o 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 krystalky, přičemž tyto krystalky byly periodicky odstraněny filtrací. Po usušení ve vakuové peci při teplotě 60°C byl konečný výtěžek 6-chrysenkarbaldehydu 89,46 gramu (což odpovídá 79,7 % výtěžku), přičemž tento produkt měl teplotu tání v rozmezí od 167 do 196°C .

P ř í k l a d B

10-methylthio-9-antracenkarbaldehyd

V případě postupu podle tohoto příkladu byla modifikována metoda podle V. Rogovika a kol., viz Zh. Org. Khim. 3, 1315 (1969) následujícím způsobem: do tříhrdlové nádoby o objemu 2 litry, která byla vybavena míchací tyčinkou, chladičem, přídavnou nálev-

kou, teploměrem, přívodem dusíku a probublávčem byl vložen 10-chlor-9-antracenkarbaldehyd (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. Přídavná nálepka byla naplněna roztokem sirníku sodného Na₂S (v množství 28 gramů, což odpovídá 0,116 molu) ve 30 mililitrech vody. Tento roztok byl potom rychle přidán do uvedené nádoby, což bylo doprovázeno značným rozstříkáním 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 CH₃I (v množství 27,36 gramu, což odpovídá 0,193 molu), přičemž tento přídatek byl proveden po kapkách během intervalu 5 minut. Zabavení roztoku se změnilo z tmavé purpurové do žluté po třech 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 o objemu 500 mililitrů, potom byla sušena pomocí síranu hořečnatého MgSO₄, 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 (což odpovídá výtěžku 86 %) 10-methylthio-9-antracenkarbaldehydu, o teplotě tání v rozmezí od 98,5 do 99 °C, /C₁₆H₁₁S/.

P ř í k l a d C

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

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito Vilsmeierovy metody, viz D.F.Fieser, Org. Syn. Coll. Vol. III, 98(1955), přičemž výchozí složkou byl 9-vinylantracen, ze kterého byl připraven 10-(2-chlorethyl)-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 158 do 159 °C, (PhCH₃/CH₃OH) /C₁₆H₁₁Cl/.

P ř í k l a d D

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

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-chlorantrachinon a tímto postupem byla získána směs 1,10-dichlor-9-antracenkarbaldehydu a 4,10-dichlor-9-antracenkarbaldehydu. 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-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 180,5 do 183 °C; (R_f = 0,64, SiO₂, PhCH₃), /C₁₆H₁₁Cl/, a 0,59 gramu (což odpovídá výtěžku 3 %) 4,10-dichlor-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 167 do 170 °C, (R_f = 0,57, SiO₂, PhCH₃), /C₁₆H₁₁Cl/.

P ř í k l a d E

10-brom-9-antracenkarbaldehyd.

Tato látka byla připravena z 9,10-dibromantracenu (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 zahřáta na teplotu okolí během jedné hodiny a potom byla zahřívána pod zpětným chladičem dokud se všechny výchozí krystalický materiál nerozpustil. Takto získaná směs byla potom opět ochlazena na teplotu -78 °C, přičemž předtím byl přidán dimethylformamid DMF (ve formě jednorázového přídatku). Objem nádoby byl potom zahřát na teplotu okolí a potom byl prudce kontaktován s 1M roztokem bromovodíku (v množství 200 mililitrů). Takto vzniklý dvoufázový systém byl potom extrahován dichlormethanem CH₂Cl₂ v množství 3 x 500 mililitrů. Získané extrakty byly spojeny, usušeny po-

mocí síranu hořečnatého MgSO_4 , zfiltrOVány a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž takto byl získán surový materiál. Tento materiál byl vyčištěn pomocí preparativní chromatografické kapalinové metody za vysokého tlaku, přičemž bylo použito toluenu jako elučního rozpouštědla. Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 13,06 gramu (což odpovídá výtěžku 76 %) 10-brom-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 215 do 216,5 °C (literatura: teplota tání 218 °C, P. Kuhn a H. Fischer, Chem. Ber. 94, 3060 /1961/, získáno $/\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}/$).

P ř í k l a d F

4,5-dichlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění tohoto postupu se vycházelo z 1,8-dichlorantracenu, který byl připraven metodou H.O. 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 $\text{PhCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a hodnoty elementární analýzy $/\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2/$ odpovídaly teorii; v literatuře uváděná hodnota teploty tání je v rozmezí od 224 do 226 °C, viz E.L. Stogryn, J. Med. Chem. 17, 563, 1974.

P ř í k l a d 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 rozpouštědla (v množství 3 litry). Takto získané frakce obsahující směsi aldehydů byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž bylo získáno 115 gramů surového žlutého oleje. Tento materiál byl rozpouštěn 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-fluoranthenkarbaldehyd, byl krystalován ze směsi dichlormethanu a hexanu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, přičemž potom byl usušen při teplotě 50 °C, čímž bylo získáno 45,7 gramu čistého materiálu. Získaný filtrát byl přidán ke zbývajícimu nečištěnému materiálu a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbývající materiál byl chromatograficky zpracován s použitím 1000 gramových náplní silikagelu SiO_2 , přičemž bylo použito toluenu PhCH_3 jako elučního činidla. Z tohoto materiálu byly získány uvedeným postupem 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-fluoranthenkarbaldehyd: získané množství 68,73 gramu (což odpovídá výtěžku 61 %), teplota tání v rozmezí od 103 do 104,5 °C ($R_f = 0,27$, hodnoty elementární analýzy $/\text{C}_9\text{H}_7/$ odpovídaly teorii, literatura uvádí teplotu tání v rozmezí od 98 do 99 °C, viz. N. Campbell a N.H. Wilson, Chem. and Ind., 1114, 1970).

II. 7-fluoranthenkarbaldehyd: získané množství 2,10 gramu (což odpovídá výtěžku 2 %), teplota tání v rozmezí od 139 do 141 °C, elementární analýza $/\text{C}_9\text{H}_7/$ odpovídá teorii, $R_f = 0,38$.

III. 8-fluoranthenkarbaldehyd: získané množství 24,8 gramu (což odpovídá výtěžku 22 %), teplota tání v rozmezí od 91,5 do 93 °C, hodnoty elementární analýzy $/\text{C}_9\text{H}_7/$ odpovídají teorii, $R_f = 0,19$.

P ř í k l a d H

4-chlor-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu 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

bem, jako je uvedeno v příkladu A, s tou výjimkou, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 , přičemž tímto způsobem byl získán 4-chlor-9-antracenkarbaldehyd. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 129 do 131 °C, ($\text{PhCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$), hodnoty elementární analýzy odpovídaly teorii $[\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}]$.

P ř í k l a d I

10-methylsulfinyl-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu 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 5 °C pomocí ledové lázně. Potom byl po kapkách přidáván roztok MCPBA (koncentrace 85 %) v množství 9,64 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 o 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 o objemu 5-ti litrů jako elučního činidla. Požadovaná látka byla potom eluována z SiO_2 za použití ethylesteru kyseliny octové 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 50 °C, 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 184 °C. Výsledky elementární analýzy $[\text{C}_9\text{H}_6\text{S}]$ odpovídaly teorii.

P ř í k l a d J

2-trifenyلكarbaldehyd.

V tomto příkladu bylo použito stejného formylačního postupu jako v příkladu A s tou výjimkou, že reakční teplota činila 85 °C, přičemž jako výchozího materiálu bylo použito trifenylenu a konečným produktem byl 2-trifenylenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 160 do 161,5 °C. Hodnoty ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) a hodnoty elementární analýzy $[\text{C}_9\text{H}_6]$ odpovídaly teoretickým hodnotám.

P ř í k l a d K

10-methoxy-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu 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 molu, 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 °C (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 °C 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 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 °C do 166,5 °C. Hodnota PhCH_3 a analyzované hodnoty C,H/ odpovídaly teoretickým hodnotám. (V literatuře je uváděna teplota tání 165 °C, viz J. B. Conant a M. Bramann, J. Amer. Chem. Soc. 50, 2305, 1928).

P ř í k l a d L

10-formyl-9-antracenkarbonitril.

Podle tohoto příkladu byl do 25-ti mililitrové nádoby s kulatým dnem, která byla opatřena teploměrem, chladičem, přívodem dusíku a probublávačem, a dále míchací tyčinkou, vložen 10-chlor-9-antraldehyd v množství 5 gramů, což odpovídá 21 mmolům, dále kyanid měďný CuCN , v množství 2,14 gramu, což odpovídá 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 odpovídá 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 reakční směs byla potom míchána při teplotě v rozmezí od 60 do 70 °C 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 tání se pohybovala v rozmezí od 270 do 275 °C. Hodnoty elementární analýzy C,H,N/ odpovídaly teorii.

P ř í k l a d 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 náplně silikagelu SiO_2 a toluenu jako elučního činidla (výtěžek 83 %). Teplota tání se pohybovala v rozmezí od 172 do 172,5 °C (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 170 do 171 °C, viz O. Bally a R. Shcoll, Ber. 44, 1656/1911/).

Takto vyčištěný benzanthron, v množství 63,7 gramu, což odpovídá 0,277 molu, byl rozpuštěn v 15 mililitrech ledové kyseliny octové při teplotě 90 °C a míchán pomocí mechanického míchadla. Po ochlazení roztoku na teplotu 80 °C byl přidán pevný oxid chromový CrO_3 v množství 200 gramů, což odpovídá 2 molům, přičemž tento přírůstek byl proveden ve formě pětigramových podílů, přimíchávaných v intervalu asi 4 hodiny. V dalším postupu byla udržována exothermická reakce, přičemž teplota směsi odpovídala asi 80 °C, za uvolňování oxidu uhličitého. 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 potom 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 °C. Hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly teorii (podle literatury je teplota tání v rozmezí od 293 do 294 °C, viz. Chemistry of Carbon Compounds IIb, vydavatel E.H. Rodd, 1419, 1956, Elsevier, New York).

1-antracenkarboxylová kyselina.

Při postupu přípravy této sloučeniny se do pětilitrové tříhrdlové nádoby, opatřené chladičem, 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 měďného $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ 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 tmavě-červené zabarvení roztoku, s tím jak teplota dosáhla 85 °C. 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 (v 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 získána světle 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 °C, 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 °C. Hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly teoretickým hodnotám (v literatuře uváděná hodnota teploty tání je 245 °C, viz Chemistry of Carbon Compounds IIb, vydavatel E.H. Rodd, 1373, 1956, Elsevier, New York).

(1-anthryl)methanol.

Při provádění postupu přípravy této sloučeniny se do dvouhrdlové nádoby o objemu 500 mililitrů, která byla vybavena chladičem, přídavnou nálevkou s přívodem dusíku a míchací tyčinkou, vložila 1-antracenkarboxylová kyselina v množství 6,88 gramu, což odpovídá 31 mmolům, a suchý tetrahydrofuran THF v množství 250 mililitrů. V přídavné nálevce byl připraven roztok 1M hydridu boritého BH_3 v tetrahydrofuranu (v 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 CH_3OH , 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 °C. Hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly teoretickým hodnotám, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání se pohybuje v rozmezí od 124 do 125 °C, viz S. Akiyama a kol., Bull. Chem. Soc. Jap. 35, 1962.

1-antracenkarbaldehyd.

Při přípravě této sloučeniny se postupovalo tak, že se do dvouhrdlové nádoby

s kulatým dnem, která byla vybavena chladičem a magnetickým míchadlem, přidal (1-antryl) methanol v množství 21,0 gramů, což odpovídá 0,10 molu, dále dichlormethan CH_2Cl_2 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 rozpouštědla. 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 67 %-nímu výtěžku) 1-antracenkarbaldehydu. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 130 do 131,5 °C, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání je v rozmezí od 126,5 do 127,5 °C, viz P.H. Gore J. Chem. Soc. 1616, 1959.

P ř í k l a d N

(10-brom-1-antryl)methanol.

Podle tohoto příkladu 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 18 C, přičemž tímto postupem byl získán (10-brom-1-anthryl)methanol o teplotě tání v rozmezí od 125 do 127 °C. Hodnoty EtOAc/hexan a hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{Br}]$ 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 °C. Hodnoty $\text{PhCH}_3/\text{hexan}$ a hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{Br}]$ odpovídaly teoretickým hodnotám.

P ř í k l a d 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 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 vykristaloval 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 °C. Hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}]$ odpovídaly teoretickým hodnotám (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 148 do 150 °C, viz. patent Velké Británie č. 1 149 557). Filtrát získaný z uvedeného 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-antraldehyd o teplotě tání v rozmezí od 122 do 123,5 °C. Hodnoty $\text{PhCH}_3/\text{hexan}$ a hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}]$ odpovídaly teoretickým hodnotám ($R_f = 0,48$, SiO_2 , PhCH_3).

P ř í k l a d 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 °C. Hodnoty elementární analýzy /C,H,S/ odpovídaly teoretickým hodnotám.

P ř í k l a d 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 PhCH_3 /hexan a hodnoty elementární analýzy /C,H,S/ odpovídaly teoretickým hodnotám.

P ř í k l a d 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-recyklové techniky, a touto metodou byl získán 2,10-dichlor-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 175,5 °C do 176,5 °C (hodnoty PhCH_3 a hodnoty elementární analýzy odpovídaly teoretickým hodnotám /C,H,Cl/ 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.

P ř í k l a d S

10-ethoxy-9-antracenkarbaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu 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-antraldehydu, a tímto postupem byl získán 10-ethoxy-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 88 do 90 °C (systém CH_2Cl_2 /hexan, hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly uvedenému vzorci).

P ř í k l a d T

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

Podle tohoto příkladu byla použita dvouhrdlová nádoba o objemu tří litrů, která byla opatřena teploměrem, chladičem, míchací tyčinkou a přívodem dusíku a probublávácem, 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 postupem byl získán, po usušení při teplotě 50°C , 10-(2-hydroxyethyloxy)-9-antracenkarbaldehyd v množství 28,82 gramu (což odpovídá výtěžku 53 %), o teplotě tání tohoto produktu v rozmezí od 142 do 144°C (systém $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, hodnoty elementární analýzy $[\text{C},\text{H}]$ odpovídaly uvedenému sloučenině).

P ř í k l a d 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 způsobem, 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 uhličitanu sodného 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 $[\text{C},\text{H},\text{S}]$ odpovídaly uvedenému sloučenině).

P ř í k l a d V

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

Podle tohoto příkladu provedení byl terc. butylát draselný KOtBu 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 $[\text{C},\text{N}]$ odpovídaly uvedenému sloučenině, systém $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, $R_f = 0,16$, SiO_2 , CH_2Cl_2).

P ř í k l a d 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-antracen-

karboxaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 182 do 184 °C, za měknutí při teplotě 175 °C (hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině, systém $R_f = 0,16$, SiO_2 , CH_2Cl_2).

P ř í k l a d X

12-chlor-6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byl 6-chlorchrysen v množství 70 gramů, což odpovídá 0,266 molu, formylován stejným způsobem jako to bylo 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 kapalný 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).

P ř í k l a d Y

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

Podle tohoto příkladu byl roztok 10-chlor-9-antraldehydu 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, zpracován 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 byla 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, přičemž postupem podle tohoto příkladu 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, (hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedené sloučenině, systém EtOAc, $R_f = 0,38$, SiO_2 , EtOAc).

P ř í k l a d Z

2-ethylantracen.

Podle tohoto příkladu 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 $CaSO_4 \cdot 5 H_2O$ 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 EtOAc, 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/ odpovídaly 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.

P ř í k l a d AA

3,5-difenyl-7a(7H)-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazol (3,4-c)-oxazol.

Podle tohoto příkladu 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-difenyl-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 Et_2O o objemu 2,5 litru, přičemž vzniklý pevný podíl byl odfiltrován. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno, přičemž bylo použito rotačního odpařovačku, 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 SiO_2 o hmotnosti 200 gramů a použité rozpouštědlo bylo odstraněno. Vzniklý pevný podíl byl potom vložen do kolony naplněné silikagelem SiO_2 (v množství 800 gramů). Elucí prováděnou pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc /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-oxazolo(3,4-c)oxazolu. Analytický vzorek byl získán rekrytalizací z hexanu. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 83,5 do 85 °C, přičemž hodnoty elementární analýzy (C,H,N) odpovídaly uvedenému sloučenině. Celý podíl takto získané látky byl použit bez dalšího čištění.

2-amino-2-ethoxymethoxy-1,3-propandiol ve formě hydrochloridu $1/4 \text{H}_2\text{O}$.

Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že se 3,5 difenyl-7a(7H)-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazolo(3,4-c)oxazol 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 hodiny při teplotě okolí. Po extrakci, která byla prováděna pomocí diethyletheru v množství 2 x 200 mililitrů, za účelem odstranění benzaldehydu, byl vodný roztok zkoncentrován na rotačním odpařovačku, 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 chladným kyanidem methylnatým CH_3CN , 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 $1/4 \text{H}_2\text{O}$. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 78 do 79 °C, hodnoty elementární analýzy (C,H,Cl,N) odpovídaly uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AB

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

Podle tohoto příkladu 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 PhCH_3 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 rekrytalován 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 uvedenému sloučenině.

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

Podle tohoto provedení byla nejdříve promíchávána 60 %-ní disperze hydridu sodného NaH v minerálním oleji v množství 75 gramů, což odpovídá 1,9 molu, což bylo prováděno mechanickým způsobem, přičemž získaná směs byla potom promyta suchým hexanem za účelem 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 dimethylformamidu 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 ochlazená a zpracována methyljodidem v množství 234,2 gramu, což odpovídá 102,7 mililitru, a nebo 1,65 molu, přičemž reakční teplota byla udržována v rozmezí od 20 do 30 °C. Takto získaná směs byla potom míchána po dobu 2 hodin při teplotě okolí a potom byla pomalu zpracovávána absolutním ethanolem v množství 40 mililitrů, přičemž nakonec byla zředěna suchým diethyleterem Et_2O 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 roztok 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 Et_2O v množství 2 x 400 mililitrů. Spodní vodná vrstva 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 $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ v poměru 2 : 1 a v množství 4 x 500 mililitrů. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 198 gramu 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).

P ř í k l a d AC

1, 2, 3, 4-2-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).

P ř í k l a d AD

2-isopropyl-2-nitro-1,3-propandiol.

Podle tohoto příkladu 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 NET_3 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 nepřevyšovala 30°C . Po 72 hodinách byl takto vzniklý roztok zkoncentrován za použití vakua a získaný přebytek byl rozpuštěn ve vodě o objemu 250 mililitrů. Tento roztok byl potom kontinuálně extrahován po dobu 1 hodiny za pomoci dichlormethanu CH_2Cl_2 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-isopropyl-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. Haas, Ind. Chem. 32, 34, 1940). Podle našich zkušeností tento postup selhal při pokusu o přípravu požadované sloučeniny.

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

Při provádění této přípravy bylo použito stejného postupu jako je uveden v příkladu AM, přičemž jako výchozí sloučeniny bylo použito 2-isopropyl-2-nitro-1,3-propandiolu, a výsledkem tohoto postupu byl acetát 2-amino-2-isopropyl-1,3-propandiolu, který byl získán s výtěžkem 98 %, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 155 do $155,5^\circ\text{C}$ (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).

P ř í k l a d AE

N-benzyliden-L-alaninát ethylnatý.

Podle tohoto příkladu byl N-benzyliden-L-alaninát ethylnatý, připraven podle obecného postupu podle 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 je $100^\circ\text{C}/0,3$ mm, viz. A. Calcayal 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 jodethynolu 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 uhlíčitý 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 odpovídá 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 diisopropylamidu lithia, přičemž při tomto postupu bylo po kapkách přidáváno n-butyllithium $n\text{-BuLi}$ ($1,6$ M v hexanu, objem 228 mililitrů, což odpovídá 0,365 molu) k roztoku diisopropylaminu v množství 51,6 gramu, což odpovídá 0,51 molu, ve směsi suchého tetrahydrofuranu THF o objemu 700 mi-

lilitrů 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 postupem, takovou rychlostí, aby teplota v reakční směsi nepřevýšila -65 °C. Takto připravený roztok byl potom ponechán pomalu zahřát 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 přidávkou nasyceného roztoku chloridu sodného v množství 800 mililitrů a zředěného diethyleterem Et_2O o objemu 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, přičemž 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 přijatelnou hodnotu 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 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrátu ethylnatého v množství 100,0 gramů, což odpovídá 0,3 molu, v tetrahydrofuranu THF o objemu 100 mililitrů přidáván pomalu 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 udržel mírný reflux. Po dokončení přidávku byla takto získaná směs zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom ochlazená 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 2-benzyliden-amino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát ethylnatý 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.

V tomto provedení bylo postupováno tak, že surový 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát ethylnatý 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 diethyletherem 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 diethyletherem Et_2O podíly 3 x 200 mililitrů. 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 světla 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-benzyl-amino-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 gramů, přičemž potom byla provedena redukce v Parrově přístroji 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.

P ř í k l a d AF

Kyselina 10-chlorantracen-1-karboxylová.

Podle tohoto příkladu 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 příkladu 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 uvedenému sloučenině.

10-chlorantracen-1-karboxylát ethylnatý.

Příprava shora uvedeného sloučeniny probíhala podle tohoto provedení tak, že se k 10-chlorantracen-1-karboxylové kyselině v množství 17,3 gramu, což odpovídá 0,0674 molu, přidala koncentrovaná kyselina sírová v množství 1,0 mililitr a absolutní ethanol v množství 500 mililitrů, přičemž tato směs se zahřívala společně pod zpětným chladičem po dobu 3 dní, přičemž bylo použito 4 Å molekulové síto v Soxhletovu extraktoru za účelem odstranění vody. Použitá rozpouštědla byla potom odstraněna 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 (což odpovídá výtěžku 77 %) 10-chlorantracen-1-karboxylátu ethylnatého, který byl potom použit bez dalšího čištění.

10-chlor-1-antracenmethanol.

Při přípravě shora uvedeného 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 LiBH₄ v množství 1,14 gramu, což odpovídá 0,052 molu, a potom byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita potom do ledové vody a okyselená kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH₂. Tímto způsobem se získal pevný podíl, který se zfiltroval, potom byl promyt vodou v množství 500 mililitrů, potom byl sušen a nakonec chromatograficky zpracován na náplni silikagelu SiO₂ v množství 500 gramů, přičemž bylo použito ethylesteru kyseliny octové EtOAc jako elučního činidla. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž byl získán pev-

ný 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 $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}]$ odpovídaly uvedenému 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 zpracovávání bylo prováděno po dobu 3 dní a potom byla směs rychle uvedena k refluxu. Tato reakční směs byla potom zfiltrována a takto získaný filtrát byl zpracován do sucha. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem, přičemž bylo použito preparativní kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku při použití toluenu PhCH_3 jako elučního činidla, 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.

P ř í k l a d AG

3-nitro-2,4-pentandiol.

Podle tohoto příkladu 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 dichlormethanový extrakt byl potom zkoncentrován za použití vakuu, přičemž tímto způsobem 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. Urbanem, viz. *Roczniki Chem.* 26, 571 (1952).

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

Podle tohoto provedení byl roztok surové směsi 3-nitro-2,4-pentandiolů v množství 115 gramů, 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 gramu v benzenu v množství 400 mililitrů, zahřívány pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny za azeotropického odstraňování vody. Po odstranění rozpouštědla při použití vakuu 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 shodou uvedeným postupem bylo získáno 25,8 gramů směsi v poměru 5 : 1 (zjištěno z NMR) požadovaného produktu a dalšího izomeru; elementární analýza $[\text{C}, \text{H}, \text{N}]$ odpovídala teorii. Čistý 2, 4, 5, 6-4,6-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan byl získán po rekrytalizaci z absolutního ethanolu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 117,5 do 118 °C; hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{N}]$ odpovídaly uvedenému sloučenině.

Acetát mezo-3-amino-2,4-pentandiolu.

Příprava této sloučeniny byla prováděna z (2, 4, 5, 6)-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 rekrytalizován 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 sloučenině.

P ř í k l a d AH
12-ethyl-6-chrysenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu 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 dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 1000 mililitrů. Takto získaný surový materiál byl potom 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 uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AI
10-(imidazol-1-yl)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byl roztok 10-chlor-9-anthraldehydu v množství 15 gramů, 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 KOtBu 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 uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AJ
12-ethoxychrysen-6-karbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byl 6-ethoxychrysen v množství 48 gramů, 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 gramů, přičemž bylo použito dichlormethanu jako elučního činidla, přičemž po odstranění rozpouštědla a usušení bylo získáno 33,7 gramu (což odpovídá výtěžku 64 %) 12-ethoxychrysen-6-karbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 173,5 do 176 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AK
4-chlor-10-(2-hydroxyethoxy)-9-antracenkarbaldehyd.

Podle tohoto příkladu byla izomerní směs 1-chlor-9-anthraldehydu a 4-chlor-9-anthraldehydu v množství 36,8 gramu, což je 0,133 molu, v ethylonglykolu 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 směs zahřáta 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 chromatograficky zpracován 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-antraconkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 141 do 145 °C; hodnoty elementární analýzy $\text{C}, \text{H}, \text{Cl}$ odpovídaly uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AL

Formylace 3-ethylfluoranthenu.

Podle tohoto příkladu byl 3-ethylfluoranthen 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:

- a) 3-ethylfluoranthen-7-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthen-7-karbaldehyd, získaný v množství 5,0 gramů (výtěžek 6 %), ($R_f = 0,55$, SiO_2 , PhCH_3); hodnoty elementární analýzy C, H odpovídají získanému produktu;
- b) 4-ethylfluoranthen-3-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthen-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;
- c) 3-ethylfluoranthen-8-karbaldehyd a 4-ethylfluoranthen-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;
- d) 4-ethylfluoranthen-3-karbaldehyd.

Výše uvedená směs b) v množství 4,7 gramu byla potom rekrystalována dvakrát ze směsi dichlormethanu a hexanu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}$, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,83 gramu (což odpovídá výtěžku 2 % z 3-ethylfluoranthenu) 4-ethylfluoranthen-3-karbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 113,5 do 116 °C; hodnoty elementární analýzy C, H odpovídaly uvedenému produktu.

P ř í k l a d AM

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

Podle tohoto příkladu byl pevný hydroxid sodný NaOH v množství 286 miligramů, což odpovídá 7,15 mmolu, přidán k roztoku 3-nitro-2-butanolu v množství 59,6 gramu, což odpovídá 0,50 molu, přičemž byl 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 směsí 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, potom následovalo sušení pomocí síranu hořečnatého a nakonec filtrace. Těkávé složky byly odstraněny z filtrátu za vakua (nejdříve použitím ssacího 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 gramů (výtěžek odpovídal 64 %). Tato kapalina byla potom smíšena 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 postupem 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-d⁶).

(+ -)-(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 postupem bylo získáno 38,3 gramu izomerní směsi, která obsahovala jak mezo- tak i d,l-sloučeniny. Rekrytalizací 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-pentandiolu 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 lodová kyselina octová v množství 19 mililitrů, a dále 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 přidávku bezvodého diethyleteru Et₂O v množství 100 mililitrů se zakalil. Potom byla směs umístěna do chladnice. Během dvou dnů vznikly bezbarvé krystalky, které byly zfiltrvány, promyty diethyleterem a potom usušeny ve vakuové peci při teplotě okolí. Výtěžek čistého acetátu (+ -)-(2R⁺, 3RS, 4R⁺)-3-amino-3-methyl-2,4-pentandiolu (který byl potvrzen NMR metodou 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.

P ř í k l a d 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 byl postup přípravy prováděn tak, že ke směsi 2-nitro-1-propanolu v množství 63,0 gramů, 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 60 hodin. Takto získaný výsledný roztok byl potom neutralizován přebytkem množství 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 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 diethyletherem Et₂O v množství 35 mililitrů. Tímto způsobem vznikly bílé pevné krystalky, které byly odděleny filtrací, potom byly promyty chladným diethyletherem 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 gramů materiálu, který byl analyzován NMR-metodou jako diastereoizomer A (čistota menší než 97 %, racemická směs). Po rekrystalizaci byla čistota tohoto diastereoizomerního produktu menší než 99 %, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 78,5 do 81 °C (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 mřížkovou 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, přičemž poměr hexan/EtOAc byl 2 : 1, o objemu 12 litrů, a potom směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové, přičemž poměr hexan/EtOAc byl 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 viskózní sirup a analyzována byla NMR-metodou jako směs 1 : 1 uvedenou 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 gramů, 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 kapalino-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 uvedenému sloučenině), a B v množství 15,8 gramu ($k' = 2,1$; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému sloučenině) ve formě bezbarvé viskózní 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 byly 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, Tetrahed-

ron 109, 379, 1963). Získaná směs byla potom promyta nasyceným roztokem hydrogenuhlíčanu sodného, potom sušena pomocí síranu hořečnatého, zfiltrována a použitý benzen byl odstraněn na rotačním odpařováku, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána světlé 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-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 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 dalším budou uvedeny praktické příklady provedení postupu podle uvedeného vynálezu, přičemž tyto příklady jsou uvedeny pouze z ilustrativních důvodů a nijak neomezuji rozsah uvedeného vynálezu.

P ř í k l a d 1

Alkylace 6-chlormethylchrysenu, přičemž se připraví 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol ve formě methansulfonátu.

A. Příprava 6-hydroxymethylchrysenu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávácem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 25,0 gramu chrysen-6-karbaldehydu (což odpovídá 0,975 molu) v suchém tetrahydrofuranu (v množství 500 mililitrů). Potom bylo přidáno 1,85 gramu pevného borohydridu sodného NaBH₄ (což odpovídá 0,488 molu) do této reakční směsi ve formě jednorázového podílu. Takto získaný roztok byl potom promícháván po dobu přes noc při teplotě okolí. Tato směs byla potom nalita do směsi ledu a 0,1 M kyseliny chlorovodíkové (v množství 1500 mililitrů). Tímto způsobem byla získána pevná látka, která byla oddělena filtrací a promyta vodou (3 x

500 mililitrů). Tato pevná látka byla potom rozpuštěna v horké směsi dichlormethanu a tetrahydrofuranu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ v poměru 1 : 1 a v množství 1500 mililitrů, potom byla sušena pomocí síranu sodného Na_2SO_4 , zfiltrována a zkoncentrována na objem 200 mililitrů na rotačním odpařováku. Tento roztok byl potom zředěn hexanem (v množství 800 mililitrů) a vzniklá pevná látka byla odstraněna filtrací a sušena ve vakuové sušárně při teplotě 80°C po dobu přes noc. Celkově bylo získáno 23,4 gramu (což odpovídá výtěžku 92,9 %) 6-hydroxymethylchrysenu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 206 do 207°C .

Analýza:

Vypočteno : C = 88,34 H = 5,46

Nalezeno : C = 88,32 H = 5,47.

B. Příprava 6-chlormethylchrysenu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 10,7 gramu 6-hydroxymethylchrysenu (sloučenina podle provedení A, množství odpovídá 0,0414 molu), dále 16,54 gramu thionylchloridu SOCl_2 (což odpovídá 0,139 molu, neboli 10 mililitrů) a 700 mililitrů toluenu PhCH_3 . Tento roztok byl potom pomalu zahříván po dobu 1 hodiny a potom byl zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 1 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku. Poslední stopy thionylchloridu SOCl_2 a chlorovodíku HCl byly odstraněny přidáním toluenu PhCH_3 (v množství 4 x 100 mililitrů) a toto rozpouštědlo bylo odstraněno rotačním odpařováním. Takto získaný surový materiál (slabě žlutá pevná látka v množství 17,0 gramů) byla použita bez dalšího čištění.

C. Příprava methansulfonátu 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, přidáno 13,3 gramu 6-chlormethylchrysenu (sloučenina získaná podle provedení B, množství odpovídá 48 mmolům), dále 10,5 gramu 2-amino-2-methyl-1,3-propandiolu (což odpovídá 0,1 molu), dále 13,8 gramu uhličitanu draselného K_2CO_3 (což odpovídá 0,1 molu) a absolutní ethanol (v množství 500 mililitrů). Takto připravená směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 6 hodin, potom byla ochlazená, zfiltrována a zkoncentrována, přičemž byla získána bílá pevná látka. Tato pevná látka byla protřepána v horké vodě (v množství 500 mililitrů) a směs byla zfiltrována. Získaná pevná látka byla znovu promyta horkou vodou (v množství 2 x 500 mililitrů) a potom byla odsáta do polosucha na fritě. Získaná pevná látka byla rozpuštěna ve směsi absolutního ethanolu EtOH (v množství 400 mililitrů) a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (v množství 4 mililitry), potom bylo provedeno zfiltrování přes středně porozivní skleněnou fritu a zředění na 2 litry diethyleteru Et_2O . Takto vzniklá pevná bílá hmota byla potom rozpuštěna v absolutním ethanolu EtOH (v množství 400 mililitrů), zfiltrována znovu a zředěna na objem 2 litry diethyleterem Et_2O . Výsledná pevná látka byla potom znovu překrystalována 2x z absolutního ethanolu ve směsi s diethyleterem o poměru $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 1 : 1, potom byla směs zfiltrována a umístěna ve vakuové sušárně po dobu přes noc. Výtěžek methansulfonátu 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu byl 6,87 gramů (což odpovídá výtěžku 32,4 %). Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 226 do 227°C (za rozkladu).

Analýza:

Vypočteno : C = 65,29 H = 6,16 N = 3,17 S = 7,26

Nalezeno : C = 65,09 H = 6,23 N = 3,12 S = 7,20.

Příklad 2

Alkylace 3-chlormethylfluoranthenu za účelem přípravy hydrochloridu 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu $0,4 \text{ H}_2\text{O}$.

A. Příprava 3-hydroxymethylfluoranthenu $0,1 \text{ H}_2\text{O}$.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 20,0 gramů fluoranthenu-3-karbaldehydu (což odpovídá $0,0868 \text{ molu}$) v suchém tetrahydrofuranu (v množství 200 mililitrů). Potom byl k této směsi přidán pevný borohydrid sodný v množství 1,64 gramu (což odpovídá $0,0434 \text{ molu}$) ve formě jednorázového přídavku. Takto získaný roztok byl potom míchán po dobu přes noc při teplotě okolí. Tato směs byla potom nalita do směsi ledu a $0,1 \text{ M HCl}$ (v množství 1500 mililitrů). Tímto způsobem byla získána pevná látka, která byla oddělena filtrací a potom byla promyta vodou (v množství 3×500 mililitrů). Takto získaná pevná látka byla potom rozpuštěna v horkém dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 2 litry, dále byla sušena síranem sodným Na_2SO_4 , zfiltrována a zkoncentrována na objem jednoho litru na rotačním odpařovači. Tento roztok byl potom zředěn hexanem (v množství 1 litr) a vzniklá pevná látka byla odstraněna filtrací a sušena ve vakuové peci při teplotě 80°C po dobu přes noc. Celkově bylo získáno 16,21 gramu 3-hydroxymethylfluoranthenu $0,1 \text{ H}_2\text{O}$ (což odpovídá výtěžku $80,4 \%$), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 137 do 138°C .

Analýza :

Vypočteno : C = 87,23 H = 5,25

Nalezeno : C = 87,14 H = 5,31.

B. Příprava 3-chlormethylfluoranthenu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 14 gramů 3-hydroxymethylfluoranthenu $0,1 \text{ H}_2\text{O}$ (což odpovídá $0,06 \text{ molu}$), dále 21,41 gramu thionylchloridu SOCl_2 (což odpovídá $0,18 \text{ molu}$, neboli 13 mililitrů) a toluen (v množství 800 mililitrů). Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla mírným způsobem po dobu jedné hodiny a potom byla zahřívána pod zpětným chladičem prudce rovněž po dobu jedné hodiny. Analýzou takto získané reakční směsi, která byla prováděna chromatografickou metodou v tenké vrstvě, bylo zjištěno, že v této směsi není přítomen žádný výchozí materiál. Z této směsi bylo potom odstraněno rozpouštědlo a dále byl opět přidán toluen PhCH_3 (v množství 100 mililitrů) a opět byl tento toluen odstraněn rotačním odpařováním provedeným čtyřikrát. Získaný pevný materiál byl sušen za použití vakua po dobu přes noc, přičemž bylo získáno 14,41 gramu 3-chlormethylfluoranthenu (což odpovídá výtěžku $95,4 \%$), přičemž tato látka byla použita pro další postup bez dalšího čištění.

C. Příprava 2-((3-fluoranthenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě hydrochloridu $0,4 \text{ H}_2\text{O}$.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 14,3 gramu 3-chlormethylfluoranthenu (aloučenina podle provedení B, přičemž množství odpovídá $0,057 \text{ molu}$), dále 10,5 gramu 2-amino-2-methyl-1,3-propandiolu (což odpovídá $0,1 \text{ molu}$), dále 15,61 gramu uhličitanu draselného K_2CO_3 (což odpovídá $0,113 \text{ molu}$), dále směs toluenu a absolutního ethanolu v poměru $\text{PhCH}_3/\text{EtOH}$ 1 : 1 (v celkovém množství 1000 mililitrů) a katalytické množství jodidu draselného (množství 100 miligramů). Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu přes noc, potom byla ochlazena, zfiltrována a zkoncentrována, čímž vznikla žlutá pevná látka. Tato pevná látka byla protřepána horkou vodou (v množství 1 litr) a zfiltrována. Takto získaná pevná látka byla dále promyta horkou vodou (v množství 2×500 mililitrů), promyta do polosucha na fritě a potom sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 60°C . Tato pevná látka by-

la potom rozpuštěna ve směsi absolutního ethanolu EtOH (v množství 400 mililitrů) a plynného chlorovodíku v absolutním ethanolu EtOH (v množství 4 mililitry, koncentrace přibližně 10 M); potom byla zfiltrována přes středně porézní skleněnou fritu a zředěna na objem 2 litry za pomoci diethyleteru Et₂O, přičemž potom následoval přídavek hexanu na konečný objem 4 litry. Takto získaná bílá pevná látka v množství 11,5 gramu byla rozpuštěna v absolutním ethanolu EtOH v množství 300 mililitrů, zfiltrována a zředěna na objem 1,5 litru diethyleterem Et₂O. Takto získaná pevná látka (v množství 2,5 gramu) byla dále překrystalována ze směsi absolutního ethanolu a diethyleteru v poměru EtOH/Et₂O 1 : 1, dále byla směs zfiltrována a umístěna do vakuové sušárny, kde byla ponechána po dobu přes noc. Celkově bylo získáno 1,31 gramu 2-((3-fluoranthenylylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu HCl.O,5 H₂O (což odpovídá výtěžku 6,45 %). Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 253 do 254 °C (za rozkladu).

Analýza :

Vypočteno : C = 69,13 H = 6,35 N = 3,83 Cl = 9,71

Nalezeno : C = 69,32 H = 6,32 N = 3,81 Cl = 9,71.

P ř í k l a d 3

Alkylace 9-chlormethyl-10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)-ethoxy/antracenu za účelem přípravy 2-(((10-/2-hydroxyethoxy/-9-antracenylylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

A. Příprava 10-(2-/difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/antracen-9-karbaldehydu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 20 gramů 10-(2-hydroxyethoxy)antracen-9-karbaldehydu (což odpovídá 0,75 molu), dále imidazol (v množství 11,24 gramu, což odpovídá 0,165 molu) a dimethylfuran DMF (sušený přes aktivní 4Å molekulová síta, v množství 130 mililitrů). Tento roztok byl potom ochlazen na teplotu 5 °C na ledové lázni, přičemž do nádoby byl potom přidán ve formě jednorázového přídavku t-butylchlordifenylsilan (v množství 22,7 gramu, což odpovídá 0,0826 molu a 21,5 mililitru). Tato směs byla potom míchána při teplotě okolí po dobu 3,5 hodiny a potom nalita do směsi diethyleteru Et₂O (v množství 1 litr) a vody (v množství 1 litr). Tato diethyleterová vrstva potom odstraněna a vodná vrstva byla extrahována dalším podílem diethyleteru Et₂O (v množství 1 litr). Diethyleterové vrstvy byly spojeny a promyty postupně vodou (v množství 10 x 1 litr) a nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 2 x 1 litr), potom byl roztok sušen (pomocí síranu sodného Na₂SO₄) zfiltrován a zkoncentrován na objem 100 mililitrů rotačním odpařením. Tato směs (která nyní obsahovala krystalky) byla potom zředěna hexanem (v množství 1 litr). Takto získaná pevná látka byla přefiltrována a sušena po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C, přičemž tímto způsobem bylo získáno 32,48 gramu 10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/antracen-9-karbaldehydu (což odpovídá výtěžku 85,6 %), přičemž tato látka byla použita pro další následující stupeň bez dalšího přečišťování. Analytický vzorek byl připraven krystalizací 2,48 gramu tohoto materiálu z hexanu, přičemž po usušení, které bylo prováděno po dobu přes noc ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C, bylo získáno 2,1 gramu světle žluté pevné látky. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 109 do 111 °C.

Analýza :

Vypočteno : C = 78,53 H = 6,39

Nalezeno : C = 78,54 H = 6,49.

B. Příprava 10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/-9-hydroxymethylantracenu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, přidán tetrahydrofuran v množství 200 mililitrů a surový 10-(2-/difenyl-t-butylsiloxy)-ethoxy)-antracen-9-karbaldehyd v množství 30 gramů, což odpovídá 0,0594 molu. Do této reakční směsi

bylo potom přidáno 2,25 gramu pevného borohydridu sodného NaBH_4 , což odpovídá 0,0594 molu, ve formě jednorázového podílu. Takto získaný roztok byl potom míchán po dobu přes noc při teplotě okolí. Tato směs byla potom nalita do vody (o objemu 1 litr) a extrahována diethyletherem Et_2O (v množství 2 x 700 mililitrů). Diethyletherové extrakty byly potom spojeny a promyty postupně vodou (v množství 5 x 500 mililitrů) a nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 2 x 500 mililitrů), přičemž potom bylo provedeno sušení (síranem sodným Na_2SO_4), filtrace a rozpouštědlo bylo odstraněno rotačním odpařováním, přičemž byl získán olej, který po ochlazení ztuhl. Po usušení při tlaku 13,3 Pa, které bylo prováděno po dobu přes noc, bylo získáno celkově 30,0 gramů surového 10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/-9-hydroxymethylantracenu (což odpovídá výtěžku 99 %), přičemž tato látka byla použita pro další postup bez dalšího čištění. Vzorek o hmotnosti 14,1 gramu tohoto materiálu byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu SiO_2 , přičemž bylo použito toluenu PhCH_3 (v množství 3 litry) a potom dichlormethanu CH_2Cl_2 (v množství 4 litry) jako elučních činidel (500 mililitrové frakce). Frakce 8-13 byly spojeny a dichlormethan CH_2Cl_2 byl odstraněn rotačním odpařováním, přičemž po usušení bylo získáno 11,26 gramů čistého 10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/-9-hydroxymethylantracenu (což odpovídá výtěžku 79,8 %). Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 115 do 117 °C.

Vypočteno : C = 78,22 H = 6,76

Nalezeno : C = 78,30 H = 6,80.

C. Příprava 9-chlormethyl-10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)-ethoxy/antracenu.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 15,9 gramů surového 10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/-9-hydroxymethylantracenu (což odpovídá 0,0313 molu), dále 11,36 gramů thionylchloridu SOCl_2 (což odpovídá 0,0954 molu, neboli 7 mililitrů) a toluen PhH (v množství 450 mililitrů). Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla mírným způsobem po dobu 1 hodiny, přičemž potom bylo provedeno toto zahřívání pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla prudkým způsobem po dobu další 1 hodiny. Analýzou reakční směsi, která byla provedena chromatografickou metodou v tenké vrstvě, bylo zjištěno, že neobsahuje žádnou výchozí sloučeninu. Z reakční směsi bylo odstraněno použité rozpouštědlo a potom byl přidán další podíl PhH (v množství 3 x 100 mililitrů) a toto rozpouštědlo bylo odstraněno rotačním odpařováním, což bylo prováděno čtyřikrát, a tímto postupem bylo získáno 16,0 gramů 9-chlormethyl-10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/antracenu (což odpovídá výtěžku 95,4 %), přičemž tento materiál byl potom použit bez dalšího přečišťování okamžitě k provedení dalšího stupně.

D. Příprava 2-(((10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/-9-antracenyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol 1,13 HCl.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 16,0 gramů 9-chlormethyl-10-/2-(difenyl-t-butylsiloxy)ethoxy/antracenu (produkt podle provedení stupně C, množství odpovídá 0,0304 molu), dále 6,47 gramů 2-amino-2-methyl-1,3-propandiolu (což odpovídá 0,0616 molu), dále 8,51 gramů uhličitane draselného K_2CO_3 (což odpovídá 0,0616 molu), dále směs toluenu a absolutního ethanolu v poměru $\text{PhCH}_3/\text{abs. ethanol}$ 1 : 1 (v množství 600 mililitrů) a katalytické množství jodidu draselného (v množství 100 miligramů). Tato směs byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu přes noc, potom byla ochlazená, zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž vznikl hnědý zbytek. Tento materiál byl potom protřepán horkou vodou (v množství 800 mililitrů) a extrahován ethylesterem kyseliny octové EtOAc (v množství 3 x 400 mililitrů). Získané ethylacetátové extrakty byly potom spojeny a promyty vodou (v množství 2 x 500 mililitrů), potom byly sušeny (pomocí síranu sodného Na_2SO_4) a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž bylo získáno 15,9 gramů hnědého oleje. Tento materiál byl potom zpra-

cován přebytečným množstvím plynného chlorovodíku v absolutním ethanolu HCl v EtOH (v množství 25 mililitrů). Potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno, přičemž byla získána hnědá pevná látka. Tato pevná látka byla promyta horkým toluenem PhCH₃ (v množství 3 x 300 mililitrů) a zbývající pevná látka byla rekrystalována ze směsi isopropanolu i-PrOH a diethyletheru Et₂O v poměru i-PrOH/Et₂O 1 : 10, přičemž byla získána pevná látka, která byla zfiltrována, promyta diethyletherem Et₂O (v množství 2 x 200 mililitrů) a usušena při teplotě 60 °C ve vakuové sušárně, což bylo prováděno po dobu přes noc, a tímto postupem bylo získáno 0,424 gramu 2-(((10-(2-(difenyl-t-butylsiloxy)-ethoxy)-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu 1,13 HCl, což odpovídá výtěžku 2,2 %. Teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 185 do 186 °C (za rozkladu).

Analýza produktu:

Vypočteno : C = 70,00 H = 7,00 N = 2,20 Cl = 6,28
Nalezeno : C = 69,80 H = 7,01 N = 2,47 Cl = 6,16

E. Příprava 2-(((10-(2-hydroxyethoxy)-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu HCl.

Podle tohoto provedení bylo do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávčem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vloženo 0,30 gramu 2-(((10-(2-(difenyl-t-butylsiloxy)-ethoxy)-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu 1,13 HCl (sloučenina podle stupně D, množství odpovídá 0,0005 molu), dále 0,69 gramu bezvodého uhličitánu draselného K₂CO₃ (což odpovídá 0,0005 molu), dále suchý methylkyanid CH₃CN (v množství 5 mililitrů) a NEt₄F hydrát v množství 0,098 gramu, což odpovídá 0,00066 molu. Tato směs byla potom míchána při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. Tato reakční směs stále ještě obsahovala určité množství výchozího materiálu. Do reakční nádoby bylo potom přidáno další množství NEt₄F hydrátu (v množství 0,196 gramu, což odpovídá 0,00013 molu) a methylkyanidu CH₃CN (objem 10 mililitrů) a tato směs byla potom míchána tak dlouho, dokud nebyl přítomen žádný výchozí materiál (což trvalo 3 hodiny). Tato směs byla zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž byla získána pevná látka, která byla rozdělena mezi ethylester kyseliny octové EtOAc (v množství 200 mililitrů) a vodu (v množství 200 mililitrů). Ethylacetátová vrstva byla postupně promyta vodou (v množství 2 x 100 mililitrů) a nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 2 x 100 mililitrů), potom byla sušena (síranem sodným Na₂SO₄) a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž byla získána surová žlutá pevná látka. Tato látka byla potom rozpuštěna v přebytečném množství plynného chlorovodíku v absolutním ethanolu EtOH (v množství 5 mililitrů), přičemž roztok byl zfiltrován a zředěn na objem 500 mililitrů diethyletherem Et₂O. Získaná pevná látka byla odstraněna filtrací a rekrystalována ze směsi ethanolu a diethyletheru EtOH/Et₂O v poměru 1 : 4, zfiltrována, promyta diethyletherem Et₂O a usušena ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C, přičemž tímto způsobem bylo získáno 0,10 gramu 2-(((10-(2-hydroxyethoxy)-9-antraceny)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu HCl (což odpovídá výtěžku 51,3 %). Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 174 do 176 °C.

Analýza:

Vypočteno : C = 64,36 H = 6,69 N = 3,57 Cl = 9,05
Nalezeno : C = 64,43 H = 6,70 N = 3,52 Cl = 9,12

P ř í k l a d 4

Příklady farmaceutických prostředků.

A. Tableta

Sloučenina obecného vzorce I (ve formě hydrochloridu)	500,0 mg
předem želatizovaný kukuřičný škrob	60,0 mg
škrobový glykolát sodný	36,0 mg
stearát hořečnatý	4,0 mg.

Sloučenina obecného vzorce I se jemně rozmělní a dokonale se smísí s práškovým

excipientem, což je předem želatinizovaný škrob a škrobový glykolát sodný. Tento prášek se potom zvlhčí čistou vodou na formu granulí. Tyto granule se potom usuší a smísí se se stearátlem hořečnatým. Tato směs se potom stlačí na formu tablet, jejichž hmotnost je přibližně 600 miligramů.

B. Tableta

Sloučenina obecného vzorce I	500,0 mg
kukuřičný škrob	70,0 mg
laktóza	83,8 mg
stearát hořečnatý	4,2 mg
polyvinylpyrrolidon	14,0 mg
kyselina stearová	28,0 mg.

Sloučenina obecného vzorce I se jemně rozmělní a dokonale se smísí s práškovým excipientem, což je kukuřičný škrob a laktóza. Získaný prášek se zvlhčí roztokem polyvinylpyrrolidonu, dále se rozpustí v čisté vodě a denaturovaném alkoholu za vzniku granulí. Tyto granule se potom usuší a smísí s práškovou kyselinou stearovou a stearátlem hořečnatým. Směs se potom stlačí na formu tablet o hmotnosti přibližně 700 miligramů.

C. Kapsle

Sloučenina obecného vzorce I	500,0 mg
kukuřičný škrob	50,0 mg
stearát hořečnatý	3,0 mg.

Sloučenina obecného vzorce I se jemně rozmělní a potom se smísí s práškovým kukuřičným škrobem a zvlhčí se denaturovaným alkoholem za účelem zahuštění prášku. Vysušený prášek se potom smísí s kyselinou stearovou a naplní se do želatínových kapslí s tvrdou slupkou.

D. Sirup

Sloučenina obecného vzorce I	250,0 mg
ethanol	250,0 mg
glycerin	500,0 mg
sacharoza	3500,0 mg
aromatizační přísada	q.s.
barvící přísada	q.s.
ochranné činidlo	0,1 %
čistá voda	doplňk do 5,0 mililitrů.

Sloučenina obecného vzorce I se rozpustí v ethanolu, glycerinu a v části čisté vody. Sacharoza a ochranné činidlo se rozpustí ve druhém podílu horké čisté vody a potom se přidá barvící přísada, která se rozpustí. Tyto dva roztoky se potom smísí a ochladí, přičemž potom se přidá aromatizační přísada. Do celkového požadovaného objemu se potom přidá zbytek čisté vody. Výsledný sirup se potom řádně promísí.

E. Injekce

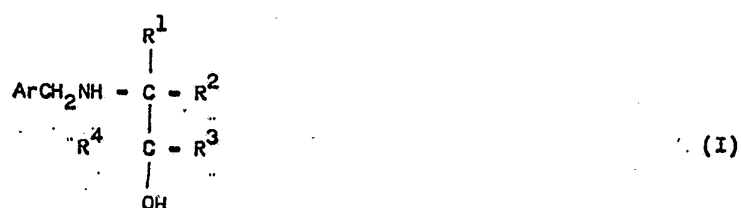
Sloučenina obecného vzorce I	5,0 mg
glycerin	přídavek k dosažení izotonicity (požadované)
konzervační přísada	0,1 %
kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný	podle potřeby k úpravě hodnoty pH
voda pro injekci	doplňk do 1 mililitru.

Sloučenina obecného vzorce I a konzervační přísada se přidají do glycerinu a části vody pro injekci. Hodnota pH se potom upraví kyselinou chlorovodíkovou nebo hydroxidem sodným. K celkovému objemu se potom přidá voda pro injekci a příprava roztoku se

dokončí dokonalým promícháním. Tento roztok se potom sterilizuje filtrací s použitím 0,22 mikrometrové membrány pro filtraci a asepticky se naplní do sterilních 10-ti mililitrových ampulí nebo lahviček.

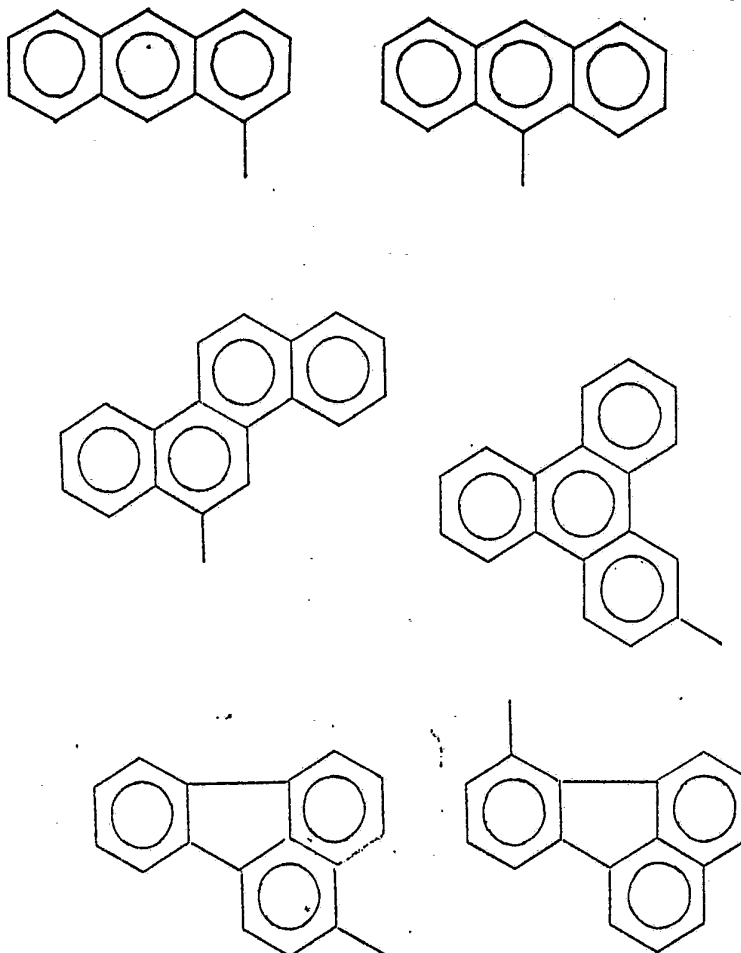
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy polycyklických aromatických alkanolových derivátů obecného vzorce I



nebo monomethylového nebo monoethylového derivátu této sloučeniny, včetně etherů této sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují celkově maximálně 28 atomů uhlíku, esterů a solí této sloučeniny;

přičemž v uvedeném vzorci znamená Ar zbytek vybraný ze skupiny zahrnující



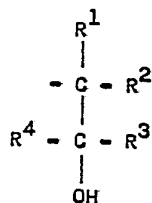
příčemž tyto zbytky jsou případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které dohromady celkově obsahují maximálně čtyři atomy uhlíku, a které jsou stejné nebo rozdílné, příčemž jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, příčemž každá z těchto skupin je případně substituována hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, dále halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dále skupinu $S(O)_n R^5$, ve které znamená n celé číslo 0, 1 nebo 2 a R^5 představuje 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 $NR^6 R^7$, která obsahuje maximálně 5 atomů uhlíku, a R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné substituenty, příčemž každý z nich znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina $NR^6 R^7$ 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;

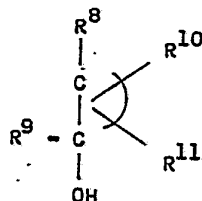
R^2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxymethylová skupina;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné substituenty, příčemž každý z nich znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu;

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 obsahují celkově maximálně pět atomů uhlíku, nebo skupina;



představuje



ve které $-C-C-$ je 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, příčemž každý znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu;

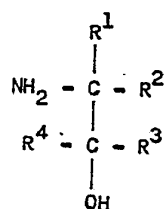
R^{11} je atom vodíku, hydroxyskupina, methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a $-C-C-$ kruh dohromady celkově obsahují méně než sedm atomů uhlíku, v y z n a ě j í c í s e t í m, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce



ve kterém Ar má již shora uvedený význam a

L představuje odštěpitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém mají substituenty R^1 až R^4 již shora uvedený význam.

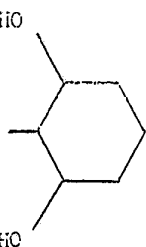
2. Způsob podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije odpovídajících výchozích látek za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde substituentem Ar je 6-chrysenyl, 7-fluoranthenyl nebo substituovaný 1-antracenyl nebo 9-antracenyl a ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije odpovídajících výchozích látek za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde substituent Ar je substituován alkylovou skupinou obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, které jsou případně substituovány atomem chloru, hydroxyskupinou nebo methoxyskupinou; nebo skupinou $S(O)_n R^5$ nebo chlorem, imidazolylovou skupinou, morfolinovou skupinou, kyanoskupinou nebo bromem, přičemž významnými substituenty jsou atom chloru, 2-chlorethylová skupina nebo skupina $OCH_2CH_2R^{12}$, ve které je substituentem R^{12} atom vodíku, hydroxyskupina nebo methoxyskupina; nebo skupina $S(O)_n CH_3$, ve které n je celé číslo 0, 1 nebo 2 a ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

4. Způsob přípravy podle bodů 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije odpovídajících výchozích látek, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde skupinou

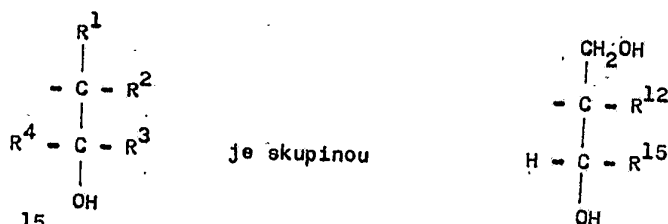


nebo skupina



kde substituentem R^{13} je skupina CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ nebo skupina 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.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije odpovídajících výchozích látek za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde skupina



kde substituentem R^{15} je atom vodíku nebo methylová skupina, a
 R^{16} je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina.