

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 348

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 215/08

(21) PV 1088-89.Q
(22) Přihlášeno 16.05.84
(30) Právo přednosti od 17.05.83 GB (8313571)

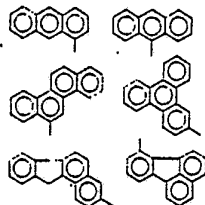
(40) Zveřejněno 14.08.90
(45) Vydáno 27.01.92

(72) Autor vynálezu BAIR KENNETH WALTER, CHAPEL HILL,
SEVERNÍ KAROLINA (US)

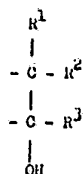
(73) Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION ON LIMITED, LONDÝN (GB)

(54) Způsob přípravy polycyklických aromatických
alkanolových derivátů

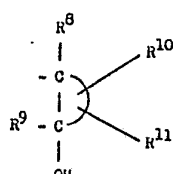
(57) Způsob přípravy polycyklických aromatických alkanolových derivátů obecného vzorce I nebo monomethylového nebo monoethylového derivátu této sloučeniny, včetně etherů této sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují celkově maximálně 28 atomů uhlíku, esterů a solí této sloučeniny, kde Ar znamená



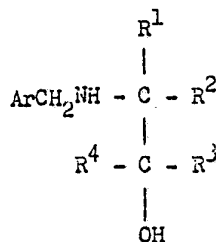
příčemž tyto zbytky jsou případně substituovány, R^1 je C_{1-3} alkyl substituovaný hydroxyskupinou, R^2 je vodík, C_{1-3} alkyl nebo hydroxymethyl, R^3 a R^4 znamenají vodík, methyl nebo ethyl, přičemž R^1, R^2, R^3 a R^4 obsahují celkově maximálně pět atomů uhlíku, nebo skupina



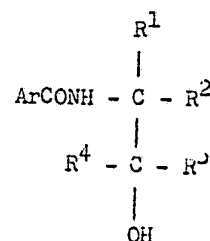
je



kde $-C-C-$ je pětičlenný nebo šestičlenný kruh obsahující dvě nebo tři hydroxyskupiny, R^8 je vodík, methyl nebo hydroxymethyl, R^9 a R^{10} znamenají vodík nebo methyl, R^{11} je vodík, hydroxyskupina, methyl nebo hydroxymethyl, přičemž R^8, R^9, R^{10}, R^{11} a $-C-C-$ kruh obsahují celkově méně než sedm atomů uhlíku, redukcí sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém mají substituenty R^1 až R^4 a Ar již uvedený význam, a hydroxy skupiny jsou případně chráněny, přičemž v případě nutnosti potom následuje odstranění chránících skupin.



(I)



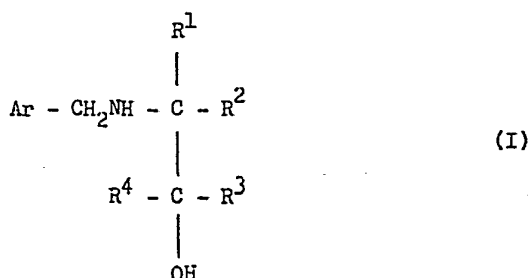
(V)

Vynález se týká způsobu přípravy polycyklických aromatických alkanolových derivátů, u kterých bylo zjištěno, že projevují biocidní účinnost. Konkrétně je možno uvést, že se uvedený vynález týká způsobu přípravy aminoalkanolových derivátů, které obsahují polykarbocyklický aromatický systém.

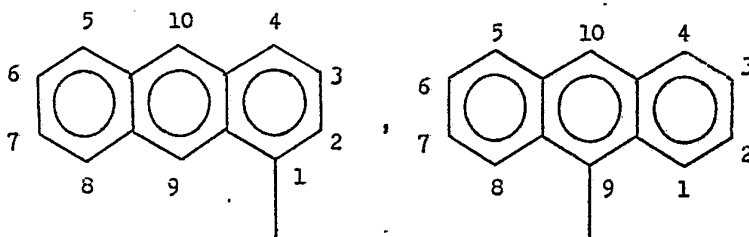
Pokud se týče dosavadního stavu techniky, popisuje se v Gazz. Chim. Ital., 93, 118, 1963, postup přípravy 2-fenylmethylamino-2-methyl-1,3-propandiolu, ovšem nikde se zde neuvádí, že by tato látka projevovala účinnost proti nádorům. Analogy nitrakryn (1-nitro-9-((3'-dimethylaminopropyl)amino)akrydinu),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

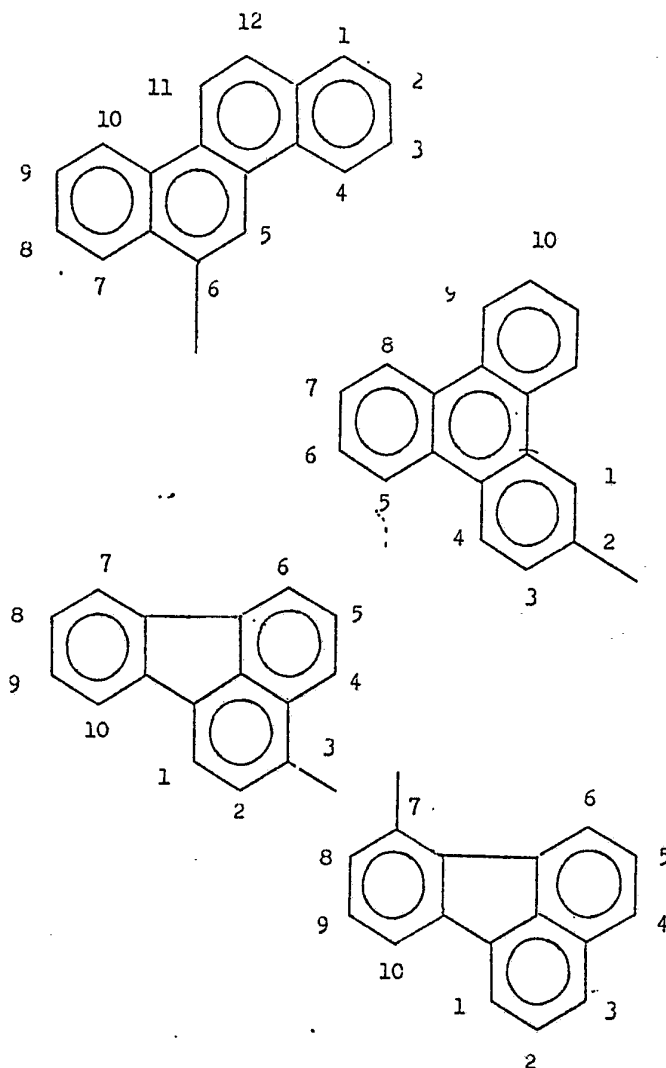
Podle uvedeného vynálezu byla zjištěna nová skupina polykarbocyklických aromatických alkanolových derivátů, které projevují biocidní účinnost.

Podstata způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I



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





přičemž 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 je zbytek Ar 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 heteroatomy,

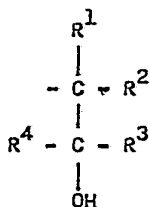
R^1 je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná hydroxyskupinou,

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

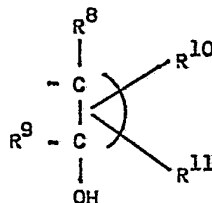
xymethylová skupina,

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, hydroxy skupina, methylová skupina nebo hydroxymethylová skupina,

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



ve kterém mají substituenty Ar, R^1 až R^4 již shora uvedený význam, přičemž hydroxyskupiny jsou případně chráněny a v případě nutnosti potom následuje odstranění chránících skupin uvedených hydroxyskupin.

Tato uvedená redukce může být provedena za pomoci standardních reakčních činidel používaných pro redukci a známých z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, používaných pro uvedený typ redukce, jako je například hydrid, jako lithiumaluminiumhydrid, přičemž se redukce provede v inertním rozpouštědle, jako je například ether, jako tetrahydrofuran, při neextrémní teplotě, jako je například teplota v rozmezí od 0 do 100 °C, a obvykle při refluxní teplotě etheru.

Sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu projevují biocidní účinnost, přičemž zejména je významná protinádorová účinnost těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit reakcí vhodné kyseliny obecného vzorce



kde Ar má již shora uvedený význam,

nebo vhodného reakčního derivátu této kyseliny, jako je například halogenid této kyseliny, v inertním rozpouštědle s aminem obecného vzorce IV



ve kterém substituenty R^1 až R^4 mají shora uvedený význam, přičemž v tomto aminu jsou případně hydroxyskupiny chráněny, například v případě, že sloučeninou obecného vzorce IV je diol, potom touto chránicí skupinou je isopropylidenová skupina. Takto získané sloučeniny obecného vzorce V se výhodně redukuje in situ, a v případě nutnosti se provede odstranění chránicí skupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce



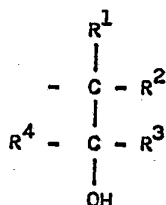
kde Ar má již shora uvedený význam, mohou být připraveny metodami, které jsou dostatečně dobře známy z dosavadního stavu techniky v tomto oboru.

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

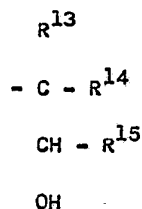
Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je zbytkem Ar 6-chrysenyl nebo 3-fluoranthenyl nebo 7-fluoranthenyl.

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 $OCH_2CH_2 R^{12}$, ve které substituent R^{12} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, nebo skupina $S(O)_n CH_3$, ve které je n celé číslo 0, 1 nebo 2. Uvedené substituenty mohou být připojeny na kteroukoliv vhodnou polohu aromatického kruhu. Ve výhodném provedení podle vynálezu, v případě, že je zbytek Ar substituován, potom je substituován pouze jedním substituentem.

Ve výhodném provedení podle vynálezu představuje skupina

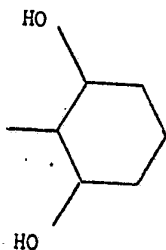


skupinu



nebo

skupinu



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

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

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

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

Ve výhodném provedení podle vynálezu představuje 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 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, a z toho důvodu rovněž náleží do rozsahu postupu přípravy sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu. Soli sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny odvozené od anorganických kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová, a kyselina fosforečná, a od organických kyselin jako jsou například kyselina izethionová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina salicylová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina laktobionová, kyselina panthethonová, 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. Výhodně jsou farmakologicky a farmaceuticky přijatelnými solemi zejména 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 esterů, přičemž obvykle jsou tyto estery odvozeny od alkanových kyselin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina n-másečná a kyselina iso-másečná.

Tyto uvedené estery mohou být připraveny ze všech nebo pouze z některých hydroxy skupin, 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-antracenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
- 2-((1-antracenylmethyl)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-antracenkarbonitril,
 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-cluorantrylnmethyl)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-hydroxyethyloxy/-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-methyl-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⁺, 3S⁺)-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-isopropyl-1,3-propandiol,
 2-((3-fluoranthenylnmethyl)amino)-2-isopropyl-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,
 meso-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-antracenylyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-methyl-2-((10-morfolino-9-antracenylyl/methyl)amino)-1,3-propandiol,
 2-(9-antracenylylmethyl/amino)-3-methoxy-2-methyl-1-propanol,
 2-((12-chlor-6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-(9-antracenylylmethyl/amino)-2-isopropyl-1,3-propandiol,
 2-(9-antracenylylmethyl/amino)-2-methyl-1,4-butandiol,
 2-(((10-/1H-imidazol-1-yl/-9-antracenylyl)methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-(4-ethyl-3-fluoranthenylylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 2-((12-ethoxy-6-chrysenyl/methyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiol,
 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028,1029,1030,1031,1032,1033,1034,1035,1036,1037,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044,1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052,1053,1054,1055,1056,1057,1058,1059,1060,1061,1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070,1071,1072,1073,1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081,1082,1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106,1107,1108,1109,1110,1111,1112,1113,1114,1115,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,1137,1138,1139,1140,1141,1142,1143,1144,1145,1146,1147,1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159,1160,1161,1162,1163,1164,1165,1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174,1175,1176,1177,1178,1179,1180,1181,1182,1183,1184,1185,1186,1187,1188,1189,1190,1191,1192,1193,1194,1195,1196,1197,1198,1199,1200,1201,1202,1203,1204,1205,1206,1207,1208,1209,1210,1211,1212,1213,1214,1215,1216,1217,1218,1219,1220,1221,1222,1223,1224,1225,1226,1227,1228,1229,1230,1231,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1238,1239,1240,1241,1242,1243,1244,1245,1246,1247,1248,1249,1250,1251,1252,1253,1254,1255,1256,1257,1258,1259,1260,1261,1262,1263,1264,1265,1266,1267,1268,1269,1270,1271,1272,1273,1274,1275,1276,1277,1278,1279,1280,1281,1282,1283,1284,1285,1286,1287,1288,1289,1290,1291,1292,1293,1294,1295,1296,1297,1298,1299,1300,1301,1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309,1310,1311,1312,1313,1314,1315,1316,1317,1318,1319,1320,1321,1322,1323,1324,1325,1326,1327,1328,1329,1330,1331,1332,1333,1334,1335,1336,1337,1338,1339,1340,1341,1342,1343,1344,1345,1346,1347,1348,1349,1350,1351,1352,1353,1354,1355,1356,1357,1358,1359,1360,1361,1362,1363,1364,1365,1366,1367,1368,1369,1370,1371,1372,1373,1374,1375,1376,1377,1378,1379,1380,1381,1382,1383,1384,1385,1386,1387,1388,1389,1390,1391,1392,1393,1394,1395,1396,1397,1398,1399,1400,1401,1402,1403,1404,1405,1406,1407,1408,1409,1410,1411,1412,1413,1414,1415,1416,1417,1418,1419,1420,1421,1422,1423,1424,1425,1426,1427,1428,1429,1430,1431,1432,1433,1434,1435,1436,1437,1438,1439,1440,1441,1442,1443,1444,1445,1446,1447,1448,1449,1450,1451,1452,1453,1454,1455,1456,1457,1458,1459,1460,1461,1462,1463,1464,1465,1466,1467,1468,1469,1470,1471,1472,1473,1474,1475,1476,1477,1478,1479,1480,1481,1482,1483,1484,1485,1486,1487,1488,1489,1490,1491,1492,1493,1494,1495,1496,1497,1498,1499,1500,1501,1502,1503,1504,1505,1506,1507,1508,1509,1510,1511,1512,1513,1514,1515,1516,1517,1518,1519,1520,1521,1522,1523,1524,1525,1526,1527,1528,1529,1530,1531,1532,1533,1534,1535,1536,1537,1538,1539,1540,1541,1542,1543,1544,1545,1546,1547,1548,1549,1550,1551,1552,1553,1554,1555,1556,1557,1558,1559,1560,1561,1562,1563,1564,1565,1566,1567,1568,1569,1570,1571,1572,1573,1574,1575,1576,1577,1578,1579,1580,1581,1582,1583,1584,1585,1586,1587,1588,1589,1590,1591,1592,1593,1594,1595,1596,1597,1598,1599,1600,1601,1602,1603,1604,1605,1606,1607,1608,1609,1610,1611,1612,1613,1614,1615,1616,1617,1618,1619,1620,1621,1622,1623,1624,1625,1626,1627,1628,1629,1630,1631,1632,1633,1634,1635,1636,1637,1638,1639,1640,1641,1642,1643,1644,1645,1646,1647,1648,1649,1650,1651,1652,1653,1654,1655,1656,1657,1658,1659,1660,1661,1662,1663,1664,1665,1666,1667,1668,1669,1670,1671,1672,1673,1674,1675,1676,1677,1678,1679,1680,1681,1682,1683,1684,1685,1686,1687,1688,1689,1690,1691,1692,1693,1694,1695,1696,1697,1698,1699,1700,1701,1702,1703,1704,1705,1706,1707,1708,1709,1710,1711,1712,1713,1714,1715,1716,1717,1718,1719,1720,1721,1722,1723,1724,1725,1726,1727,1728,1729,1730,1731,1732,1733,1734,1735,1736,1737,1738,1739,1740,1741,1742,1743,1744,1745,1746,1747,1748,1749,1750,1751,1752,1753,1754,1755,1756,1757,1758,1759,1760,1761,1762,1763,1764,1765,1766,1767,1768,1769,1770,1771,1772,1773,1774,1775,1776,1777,1778,1779,1780,1781,1782,1783,1784,1785,1786,1787,1788,1789,1790,1791,1792,1793,1794,1795,1796,1797,1798,1799,1800,1801,1802,1803,1804,1805,1806,1807,1808,1809,1810,1811,1812,1813,1814,1815,1816,1817,1818,1819,1820,1821,1822,1823,1824,1825,1826,1827,1828,1829,1830,1831,1832,1833,1834,1835,1836,1837,1838,1839,1840,1841,1842,1843,1844,1845,1846,1847,1848,1849,1850,1851,1852,1853,1854,1855,1856,1857,1858,1859,1860,1861,1862,1863,1864,1865,1866,1867,1868,1869,1870,1871,1872,1873,1874,1875,1876,1877,1878,1879,1880,1881,1882,1883,1884,1885,1886,1887,1888,1889,1890,1891,1892,1893,1894,1895,1896,1897,1898,1899,1900,1901,1902,1903,1904,1905,1906,1907,1908,1909,1910,1911,1912,1913,1914,1915,1916,1917,1918,1919,1920,1921,1922,1923,1924,1925,1926,1927,1928,1929,1930,1931,1932,1933,1934,1935,1936,1937,1938,1939,1940,1941,1942,1943,1944,1945,1946,1947,1948,1949,1950,1951,1952,1953,1954,1955,1956,1957,1958,1959,1960,1961,1962,1963,1964,1965,1966,1967,1968,1969,1970,1971,1972,1973,1974,1975,1976,1977,1978,1979,1980,1981,1982,1983,1984,1985,1986,1987,1988,1989,1990,1991,1992,1993,1994,1995,1996,1997,1998,1999,2000,2001,2002,2003,2004,2005,2006,2007,2008,2009,2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019,2020,2021,2022,2023,2024,2025,2026,2027,2028,2029,2030,2031,2032,2033,2034,2035,2036,2037,2038,2039,2040,2041,2042,2043,2044,2045,2046,2047,2048,2049,2050,2051,2052,2053,2054,2055,2056,2057,2058,2059,2060,2061,2062,2063,2064,2065,2066,2067,2068,2069,2070,2071,2072,2073,2074,2075,2076,2077,2078,2079,2080,2081,2082,2083,2084,2085,2086,2087,2088,2089,2090,2091,2092,2093,2094,2095,2096,2097,2098,2099,2100,2101,2102,2103,2104,2105,2106,2107,2108,2109,2110,2111,2112,2113,2114,2115,2116,2117,2118,2119,2120,2121,2122,2123,2124,2125,2126,2127,2128,2129,2130,2131,2132,2133,2134,2135,2136,2137,2138,2139,2140,2141,2142,2143,2144,2145,2146,2147,2148,2149,2150,2151,2152,2153,2154,2155,2156,2157,2158,2159,2160,2161,2162,2163,2164,2165,2166,2167,2168,2169,2170,2171,2172,2173,2174,2175,2176,2177,2178,2179,2180,2181,2182,2183,2184,2185,2186,2187,2188,2189,2190,2191,2192,2193,2194,2195,2196,2197,2198,2199,2200,2201,2202,2203,2204,2205,2206,2207,2208,2209,2210,2211,2212,2213,2214,2215,2216,2217,2218,2219,2220,2221,2222,2223,2224,2225,2226,2227,2228,2229,2230,2231,2232,2233,2234,2235,2236,2237,2238,2239,2240,2241,2242,2243,2244,2245,2246,2247,2248,2249,2250,2251,2252,2253,2254,2255,2256,2257,2258,2259,2260,2261,2262,2263,2264,2265,2266,2267,2268,2269,2270,2271,2272,2273,2274,2275,2276,2277,2278,2279,2280,2281,2282,2283,2284,2285,2286,2287,2288,2289,2290,2291,2292,2293,2294,2295,2296,2297,2298,2299,2300,2301,2302,2303,2304,2305,2306,2307,2308,2309,2310,2311,2312,2313,2314,2315,2316,2317,2318,2319,2320,2321,2322,2323,2324,2325,2326,2327,2328,2329,2330,2331,2332,2333,2334,2335,2336,2337,2338,2339,2340,2341,2342,2343,2344,2345,2346,2347,2348,2349,2350,2351,2352,2353,2354,2355,2356,2357,2358,2359,2360,2361,2362,2363,2364,2365,2366,2367,2368,2369,2370,2371,2372,2373,2374,2375,2376,2377,2378,2379,2380,2381,2382,2383,2384,2385,2386,2387,2388,2389,2390,2391,2392,2393,2394,2395,2396,2397,2398,2399,2400,2401,2402,2403,2404,2405,2406,2407,2408,2409,2410,2411,2412,2413,2414,2415,2416,2417,2418,2419,2420,2421,2422,2423,2424,2425,2426,2427,2428,2429,2430,2431,2432,2433,2434,2435,2436,2437,2438,2439,2440,2441,2442,2443,2444,2445,2446,2447,2448,2449,2450,2451,2452,2453,2454,2455,2456,2457,2458,2459,2460,2461,2462,2463,2464,2465,2466,2467,2468,2469,2470,2471,2472,2473,2474,2475,2476,2477,2478,2479,2480,2481,2482,2483,2484,2485,2486,2487,2488,2489,2490,2491,2492,2493,2494,2495,2496,2497,2498,2499,2500,2501,2502,2503,2504,2505,2506,2507,2508,2509,2510,2511,2512,2513,2514,2515,2516,2517,2518,2519,2520,2521,2522,2523,2524,2525,2526,2527,2528,2529,2530,2531,2532,2533,2534,2535,2536,2537,2538,2539,2540,2541,2542,2543,2544,2545,2546,2547,2548,2549,2550,2551,2552,2553,2554,2555,2556,2557,2558,2559,2560,2561,2562,2563,2564,2565,2566,2567,2568,2569,2570,2571,2572,2573,2574,2575,2576,2577,2578,2579,2580,2581,2582,2583,2584,2585,2586,2587,2588,2589,2590,2591,2592,2593,2594,2595,2596,2597,2598,2599,2600,2601,2602,2603,2604,2605,2606,26

jení plasmatických buněk kostní dřeně a vůči nádorům v tračníku. Výše uvedeným termínem "nádor" se míní synonymum pro maligní nádor nebo obecněji "zhoubný nádor", pokud nebude výslovně uvedeno jinak. Z dosavadního stavu techniky je znám postup, při kterém se prevence tvorby kolonií nádorových buněk, to znamená násobení těchto buněk, pomocí léčiv porovnává s klinickou protinádorovou účinností u lidí (viz. D.D. Von Hoff a kol., Cancer Chemotherapy and Pharmacology 6, 265/1980/); S. Salmon a D.D. Von Hoff, Seminars in Oncology, 8, 387 /1981/.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené postupem podle vynálezu, 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, zjištěná metodou C. Hanshe a A. Leoa 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, které je požadováno k dosažení účinku jako biocidního činidla, samozřejmě závisí na mnoha okolnostech a s konečnou platností se stanoví na základě prohlídky lékaře nebo veterinárního odborníka. Faktory, které je třeba brát v úvahu při stanovení tohoto množství, zahrnují stav, který se má ošetřit, způsob podávání léčiva, povaha prostředku, tělesná hmotnost savce, povrchová plocha, stáří a všeobecný stav pacienta a dále je třeba vzít v úvahu sloučeninu, která má být podávána. Vhodná účinná protinádorová dávka se pohybuje v rozmezí od asi 0,1 do asi 120 miligramů/kg tělesné hmotnosti, ve výhodném provedení se toto množství pohybuje v rozmezí od asi 1,5 do asi 50 miligramů/kg tělesné hmotnosti, například 10 až 30 miligramů/kg tělesné hmotnosti. 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 několikanásobně diskrétní dávky, potom je možno provést ošetřování 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 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 farmaceuticky přijatelné v tom smyslu, že musí být kompatibilní s dalšími složkami tohoto prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

Sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu je možno formulovat do farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I (ve formě volné bazické sloučeniny, etheru, esteru nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou odvozené od této sloučeniny) společně s farmaceuticky přijatelným 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 připraveným postupem podle uvedeného vynálezu je odvozen od volné bazické formy, je často vhodné podávat adiční sůl s kyselinou odvozenou od této shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

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

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

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

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

Sirupy je možno připravit přidáním účinné sloučeniny do koncentrovaného vodného roztoku cukru, například sacharózy, přičemž do tohoto sirupu je možno přidat rovněž další přídavné látky. Těmito přídavnými látkami mohou být například aromatické přísady, činidla zpomalující krystalizaci cukru nebo činidla, která zvyšují rozpustnost kterékoliv složky, jako je například vícesytný 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 dextrozy 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 vynález bližší ilustrovat. Všechny uvedené teploty jsou uvedeny ve °C.

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 3A. Použité chemikálie měly reagenční čistotu a byly použity bez přečišťování, pokud není uvedeno jinak. U prvních uváděných látek je uvedeno úplné pojmenování a adresa dodavatele reakčních činidel a chemických látek. Potom jsou používány pouze zkratky.

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

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

Příprava výchozích sloučenin:

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 zahřáta, přičemž byl obsah 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 cínčitý SnCl_4 (čistota 98 %, 228,2 gramu, 0,876 molu, 102,4 mililitry). Při tomto zpracování nenastaly žádné teplotní změny. Teplota nádoby byla nadále udržována pod 5°C , přičemž byl přidán 6, 6'-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 zahřáta 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 hydrolyza 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 opět byl tento podíl zfiltrován. Čirý žlutý roztok byl potom rozdělen na dva podíly, které byly vedeny přes 500-gramové náplně silikagelu metodou mžikové chromatografie (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 odstraňovány filtrací. Po usušení ve vakuové peci při teplotě 60°C byl konečný výtěžek 6-chrysenkarbaldehydu 89,46 gramu (což odpovídá 79,7 %), přičemž tento produkt měl teplotu tání v rozmezí od 167 do 196°C .

P ř í k l a d B

10-methylthio-9-antracenkarbaldehyd.

V případě postupu podle tohoto příkladu byla modifikována metoda podle V. Rogo-

vika 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 nálevkou, teploměrem, přívodem dusíku a probublávačem, 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 nálevka byla naplněna roztokem sírníku 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 rozstříkáváním roztoku, přičemž se vytvářel thiolát purpurového zabarvení. Tato reakční směs byla potom míchána po dobu 45 minut při teplotě 65 °C, a potom byla ochlazená 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. Zabarování 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 usušena 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 (výtěžek 86 %) 10-methylthio-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 98,5 do 99 °C /C,H,S/.

P ř í k l a d C

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

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

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 činidla, 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), (C,H,Cl) 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), (C,H,Cl).

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 molům), 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 ochlazená 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 všechen výchozí krystalický materiál nerozpustil. Takto získaná směs byla potom opět ochlazená na teplotu -78 °C, přičemž předtím byl přidán dimethylformamid DMF ve formě jednorázové přídavku. 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 CH_2Cl_2 v množství 3 x 500 mililitrů. Získané extrakty byly potom spojeny, usušeny pomocí síranu hořečnatého MgSO_4 , zfiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž 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 76 %) 10-brom-9-antracénkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 215 do 216,5 °C (literatura uvádí teplotu tání 218 °C, P. Kuhn a H. Fischer, Chem. Ber. 94, 3060 /1961/), ($\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}$).

P ř í k l a d F

4,5-dichlor-9-antracénkarbaldehyd.

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 rozdělem, že jako reakčního rozpouštědla bylo v tomto případě použito dichlormethanu CH_2Cl_2), přičemž byl získán 4,5-dichlor-9-antracénkarbaldehyd, 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 ($\text{C}, \text{H}, \text{Cl}$) odpovídaly teorii; v literatuře uváděná hodnota teploty tání je v rozmezí od 224 do 226 °C, viz E.L. Stogryn, J. Med. 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 rozdělem, 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 rozpuštěn ve 500 mililitrech dichlormethanu CH_2Cl_2 a potom bylo provedeno zředění hexanem na objem jednoho litru. Tímto způsobem vznikla žlutá sraženina, která byla izolována odfiltrováním. Pevný podíl, kterým byl 3-fluoranthénkarbaldehyd, 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 zbyvajícimu 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-fluoranthénkarbaldehyd: 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 C, H 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-fluoranthénkarbaldehyd: získané množství 2,10 gramu (což odpovídá výtěžku 2 %), teplota tání v rozmezí od 139 do 141 °C, elementární analýza C, H odpovídá teorii, $R_f = 0,38$.
- III. 8-fluoranthénkarbaldehyd: získané množství 24,8 gramu (což odpovídá výtěžku 22 %), teplota tání v rozmezí od 91,5 do 93 °C, hodnoty elementární analýzy C, H 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-chlor-antrachinonu metodou podle H.O. Househo a kol. (viz J. Org. Chem. 38, 1167, 1973), přičemž tento 1-chlorantracen byl formylován stejným způsobem 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 $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}]$.

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 ethylacetátu EtOAc o objemu dvou litrů jako elučního činidla. Objem rozpouštědla byl potom zredukován na 100 mililitrů a potom byla provedena filtrace na 700 mililitrů hexanem. Takto získaná žlutá pevná látka byla zfiltrována a usušena při teplotě 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 $[\text{C}, \text{H}, \text{S}]$ odpovídaly teorii.

Příklad J

2-trifenylnkarbaldehyd.

V tomto příkladu provedení 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-trifenylnkarbaldehyd 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 $[\text{C}, \text{H}]$ odpovídaly teoretickým hodnotám.

Příklad 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-koruna-5 v množství 25,89 gramu, což odpovídá 0,119 molům, dále methoxid sodný NaOCH_3 v množství 7,62 gramu, což odpovídá 0,141 molu, a methanol v množství 50 mililitrů. Po 5-ti minutách byl potom přidán do tohoto čirého bezbarvého roztoku 10-chlor-9-antracenkarbaldehyd v množství 28,4 gramu, což odpovídá 0,118 molu, a 900 mililitrů suchého toluenu. Potom bylo použité rozpouštědlo oddestilováno, přičemž teplota v hlavě dosahovala 108 °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, žluté 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 usoušen, 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. Rekrytalizací byl získán analyticky čistý materiál, jehož teplota tání se pohybovala v rozmezí od 164,5 do 166,5 °C. Hodnota PhCH_3 a analyzované hodnoty C, H odpovídaly teoretickým hodnotám. /V literatuře je uváděna teplota tání 165 °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-anthraldehyd 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 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 neplně 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 přídatek 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 CO_2 . Poté co ustal vývoj oxidu uhličitého a reakční teplota poklesla, byl znovu použit ohřívací plášť a reakční směs byla potom míchána po dobu přes noc. K takto vzniklému tmavě zelenému roztoku byla potom přidána voda v množství 1,5 litru. Získaná reakční směs byla potom zfiltrována, přičemž byla oddělena tmavě hnědá pevná látka, která byla promyta methanolem CH_3OH v množství 200 mililitrů, přičemž pro-

mývání 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 IIIb, 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, vložila 9,10-dihydro-9,10-dioxo-1-antracenkarboxylová kyselina v množství 90 gramů, což odpovídá 0,357 molu, dále zinkový prach v množství 250 gramů, což odpovídá 3,82 molu, dále pentahydrát síranu měďnatého $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ v množství 5 gramů, a 28 %-ní roztok hydroxidu amonného NH_4OH v množství 2500 mililitrů. Takto připravená směs byla pomalu zahřívána a v zahřívání bylo pokračováno tak dlouho, dokud se neobjevilo 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 se ochladila a přebytečný zinek byl odfiltrován. Takto vzniklý filtrační koláč byl promyt větším množstvím hydroxidu amonného (množství 100 mililitrů) a potom byl odstraněn. Získaný filtrát byl opatrně okyselen na hodnotu pH 1 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové, která byla přidávána ve formě malých podílů po dobu jedné hodiny, přičemž byla získána světle zelená sraženina, která byla oddělena filtrací. Získaná pevná látka byla promyta vodou (v množství 200 mililitrů) a potom byla provedena rekrytalizace 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 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 teplota tání je 245 °C, viz Chemistry of Carbon Compounds IIIb, vydavatel E.H. Rodd, 1373, 1956, Elsevier, New York).

(1-enthril)methanol.

Při provádění postupu přípravy této sloučeniny se do dvouhrdlové nádoby o objemu 500 mililitrů, která byla vybavena chladičem, přídavnou nálevkou a přívodem dusíku, a míchací tyčinkou, vložena 1-antracenkarboxylová kyselina v množství 6,88 gramu, což odpovídá 31 mmolům, a suchý tetrahydrofuran THF v množství 250 mililitrů. V případné nálevce byl připraven 1M roztok 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. Takto získaná pevná látka byla potom rekrytalována ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, přičemž bylo získáno 4,3 gramu (což odpovídá výtěžku 67 %) (1-enthril) - methanolu o teplotě tání tohoto produktu v rozmezí od 124 °C do 125 °C. Hodnoty elementární analýzy C,H/ odpovídaly teoretickým hodnotám, přičemž v literatuře uváděná hodnota teploty tání se pohybuje v rozmezí od 124 °C 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 dvoulitrové 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 gramu 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-anthryl)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 18C, přičemž tímto postupem byl získán (10-brom-1-anthryl)methanol o teplotě tání v rozmezí od 125 do 127 °C. Hodnoty $\text{EtOAc}/\text{hexan}$ 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 uvedené 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 uvedené CH_3OH -triturace ($R_f = 0,48$, 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-anthraldehyd 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 provedení 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 do 176,5 °C (hodnoty $PhCH_3$) a hodnoty elementární analýzy $/C, H, Cl/$ odpovídaly teoretickým hodnotám, a 3,10-dichlor-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 173,5 do 175 °C (hodnoty $PhCH_3$ a hodnoty elementární analýzy $/C, H, Cl/$ odpovídaly teoretickým hodnotám). Nepracovaný 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 $NaOCH_3/CH_3OH$ bylo použito ethoxidu sodného $NaOEt$ a ethanolu, přičemž při tomto postupu se vycházelo z 10-chlor-9-antraldehdu, přičemž při tomto postupu byl získán 10-ethoxy-9-antracenkarbaldehyd o teplotě tání v rozmezí od 88 do 90 °C (systém CH_2Cl /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 provedení byla použita dvouhrdlová nádoba o objemu tří litrů, která byla opatřena teploměrem, chladičem, míchací tyčinkou a přívodem dusíku a probublávačem, přičemž do této nádoby byl vložen terc. butylát draselný v množství 25 gramů, což odpovídá 0,22 molu, dále ethylenglykol v množství 1500 mililitrů a 10-chlor-9-antraldehd 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 vyvážený podíl oddělen filtrací. Takto

získaná žlutá pevná látka byla rozpuštěna v jednom litru dichlormethanu CH_2Cl_2 a tento roztok byl veden přes náplň silikagelu o hmotnosti 100 gramů, přičemž bylo použito CH_2Cl_2 o objemu 9 litrů. Tento dichlormethan byl odstraněn a požadovaný materiál byl eluován ethylesterem kyseliny octové EtOAc v množství 12 litrů. Získané odpovídající frakce byly potom spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž tímto způsobem byl získán po usušení při teplotě 50°C 10-(2-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 CH_2Cl_2 /hexan, hodnoty elementární analýzy /C,H/ odpovídaly uvedenému sloučenině).

P ř í k l a d U

10-methylsulfonyl-9-antracenkarbaldehyd.

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

P ř í k l a d V

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

Podle tohoto příkladu 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 bylo získáno 26,9 gramu (což odpovídá 92 %-nímu výtěžku) 10-(2-methoxyethoxy)-9-antracenkarboxaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 87 do 88°C (hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídají uvedenému sloučenině, systém CH_2Cl_2 /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 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 rozpouštědla k odstranění výchozího materiálu a vedlejších produktů. Potom byla oranžová vrstva produktu eluována dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 2 litry, přičemž tímto způsobem bylo získáno 10,58 gramu (což odpovídá výtěžku 35 %) 10-morfolin-9-antracenkarboxaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 182 do 184 °C, za měknutí při 175 °C (hodnoty elementární analýzy $(\text{C}, \text{H}, \text{N})$ odpovídaly uvedenému 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 provedení byl 6-chlorchrysen v množství 70 gramů, což odpovídá 0,266 molu formylován stejným postupem jako je uvedeno v příkladu 1A, s tím rozdílem, že v tomto případě bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství 2500 mililitrů jako reakčního rozpouštědla. Získaný produkt byl zpracován chromatografickým způsobem na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, přičemž bylo použito ethylesteru kyseliny octové EtOAc jako elučního činidla, a tímto postupem bylo získáno 19,1 gramu (což odpovídá 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 provedení 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, zpracováván při teplotě 55 °C terc. butylátem draselným KOtBu v množství 7,9 gramu, což odpovídá 0,07 molu, a potom byla tato směs míchána po dobu 30 minut. Takto získaná reakční směs byla nalita do 0,1 M roztoku hydroxidu sodného v množství 1500 mililitrů. Tímto způsobem byla získána sraženina, která byla odfiltrována 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 provedení bylo získáno 12,99 gramu (což odpovídá výtěžku 73 %) 10-(imidazol-1-yl)-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 194 do 196 °C; (hodnoty elementární analýzy $/\text{C}, \text{H}, \text{N}/$ odpovídaly uvedenému 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 $\text{CaSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ v množství 3 gramy, a 28 %-ní roztok hydroxidu amonného v množství 2800 mililitrů. Teplota směsi byla potom zvýšena, dokud počáteční tmavě červené zabarvení se nezměnilo (interval asi 6 hodin). Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována. Získaný filtrát byl potom extrahován ethylesterem kyseliny octové 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 $/\text{C}, \text{H}/$ odpovídají teorii.

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

Podle tohoto provedení byl 2-ethylantracen v množství 40 gramů, což odpovídá 0,194 molu, formylován stejným způsobem 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 úplně silikagelu SiO_2 a jako elučního činidla bylo použito toluenu PhCH_3 . Postupem podle tohoto provedení bylo získáno 43,68 gramu (což odpovídá výtěžku 96 %) směsi 2-ethylantracen-9-karbaldehydu a 3-ethylantracen-9-karbaldehydu.

Příklad AA

3,5-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 0,86 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 ochlazena 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-oxazol [3,4-c]-oxazolu. Analytický vzorek byl získán rekrystalizací z hexanu. Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 83,5 °C do 85 °C, přičemž hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{N}]$ odpovídaly uvedenému sloučenině. Celý podíl takto získané látky byl použit bez dalšího čištění.

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

Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že se 3,5-difenyl-7a(7H)-ethoxymethyl-1H,3H,5H-oxazol [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 odstranění krystalů a 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 $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}, \text{N}]$ 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 rekrystalován z hexanu, přičemž bylo získáno 444,4 gramu 4-aza-3-hydroxymethyl-3-1-oxaspiro/4,5/dekanu (což odpovídá výtěžku 80 %), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 52 do 54 °C; elementární analýza $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}$ odpovídala uvedenému sloučenině.

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

Podle tohoto příkladu provedení byla nejdříve promíchávána 60 %-ní disperze hydridu sodného NaH v minerálním oleji v množství 75 gramů, což odpovídá 1,9 molu, přičemž toto promíchávání bylo prováděno mechanickým způsobem, a 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, 102,7 mililitrů, což odpovídá 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-methoxy-methyl-3-methyl-1-oxaspiro/4,5/-dekanu v množství 299 gramů, což odpovídá 1,5 molu, a 6N kyseliny chlorovodíkové v množství 500 mililitrů, zahříván pod zpětným chladičem po dobu 60 minut. Po ochlazení se vytvořily dvě vrstvy, přičemž horní vrstva obsahovala cyklohexanon a byla odstraněna extrakcí diethyleterem 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 v množství 4 x 500 mililitrů, a potom znovu dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 500 mililitrů. Použitá rozpouštědla byla potom odstraněna na rotačním odpařováku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 198 gramů světlého oleje. Frakční destilací tohoto oleje bylo připraveno 166 gramů (což odpovídá výtěžku 93 %) 2-amino-3-methoxymethyl-1-propanolu, ve formě bezbarvého oleje. Teplota varu takto získaného produktu byla 94 °C/17 mm; hodnoty elementární analýzy $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}$ odpovídaly uvedenému sloučenině.

P ř í k l a d AC

1,2,3,4-2-amino-1,3-cyklohexandiolaacetát.

Tato sloučenina byla připravena postupem podle F. Lichtenhalera (viz. Ber, 96, 851, 1963), přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybovala v rozmezí od 175 do 177 °C; hodnoty elementární analýzy $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}$ odpovídaly uvedenému produktu (v li-

teratuře uváděna 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-izopropyl-2-nitro-1,3-propandiol.

Podle tohoto provedení byl roztok 2-methyl-1-nitropropanu v množství 38,7 gramu, což odpovídá 0,375 molu, připravený postupem podle N. Kornbluma, B. Tungeho 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 nepřevýšila 30 °C. Po 72 hodinách byl takto vzniklý roztok zkoncentrován za použití vakuu a získaný zbytek 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-izopropyl-2-nitro-1,3-propandiolu ve formě voskovité bílé pevné hmoty (což znamená výtěžek 87 %). Teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 67 do 72 °C (v literatuře uváděná teplota tání je v rozmezí od 87 do 88 °C, viz. B.M. Vanderbilt a H.B. Haas, Ind. Eng. Chem. 32, 34, 1940). Podle našich zkušeností tento postup selhal při pokusu o přípravu požadované sloučeniny.

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

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

P ř í k l a d AE

N-benzyliden-L-alaninát ethylnatý.

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

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

Podle tohoto provedení byl čerstvě oddestilovaný dihydropyren v množství 59,0 gramů, což odpovídá 0,7 molu, po kapkách přidáván ke chlazenému roztoku jodethanolu v množství 98 gramů, což odpovídá 0,57 molu, v diethyleteru Et_2O o objemu jednoho litru, který obsahoval 0,1 gramu p-toluensulfonové kyseliny. Tento roztok byl potom míchán po dobu jedné hodiny při teplotě 5 °C. K takto získané reakční směsi byl potom přidán pevný uhličitán draselný K_2CO_3 v množství 5 gramů a vzniklá suspenze byla potom míchána po dobu další jedné hodiny při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována, přičemž oddělený pevný podíl byl promyt diethyletherem Et_2O o objemu jeden litr. Získané organické roztoky byly spojeny a zkoncentrovány na rotačním odpařováku (v nádobě promyté 1 %-ním NEt_3 ve vodě). Takto získaný surový 2-(2-jodethoxy)tetrahydro-2H-pyran v množství 100 gramů (což odpovídalo výtěžku 68,9 %) byl použit bez dalšího čištění.

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

Podle tohoto provedení byl nejdříve připraven roztok diizopropylamidu lithia, přičemž při tomto postupu bylo po kapkách přidáváno n-butyllithium n-BuLi (1,6 M v hexanu, objem 228 mililitrů, což odpovídá 0,365 molu) k roztoku diizopropylaminu v množství 51,6 gramu, což odpovídá 0,51 molu, ve směsi suchého tetrahydrofuranu THF o objemu 700 mililitrů a suchého HMPa o objemu 40 mililitrů, přičemž směs byla udržována na teplotě v rozmezí od 30 do 40 °C. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na teplotu -70 °C a k tomuto roztoku byl potom po kapkách přidáván roztok N-benzyliden-L-alaninátu ethylnatého v množství 74,9 gramu, což odpovídá 0,365 molu, přičemž tato reakční směs byla ponechána 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 připraveném shora uvedeným způsobem, takovou rychlostí, aby teplota v reakční směsi nepřevýšila -65 °C. Takto připravený roztok byl potom ponechán pomalu ohřát 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 Et₂O 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 Na₂SO₄. 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 NEt₃), při teplotě lázně 210 °C a 0,3 mm, bylo získáno 95 gramů ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát, který byl potom homogenizován vpc, přičemž produkt vykazoval přijatelné hodnoty NMR a hmotového spektra. Tento produkt byl skladován pod atmosférou dusíku v mrazáku, přičemž byl potom použit bez dalšího přečištění.

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

Podle tohoto provedení byl roztok ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)-butyrátu v množství 100,0 gramů, což odpovídá 0,3 molu, v tetrahydrofuranu THF o objemu 100 mililitrů přidáván 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 udržoval 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), 15 N 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 odpařovníku, přičemž postupem podle tohoto provedení byl získán ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)-butyrát v množství 81,1 gramu, což odpovídá výťažku 92,0 %, a tento produkt byl ve formě hustého oleje, který byl použit pro další účely bez dalšího čištění.

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

Při této přípravě bylo postupováno tak, že surový ethyl 2-benzylidenamino-2-methyl-4-(/tetrahydro-2H-pyran-2-yl/oxy)butyrát v množství 80,1 gramu, což odpovídá 0,273 molu, byl rozpuštěn ve 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové o objemu 128 mililitrů. Po 5-11 minutách byla tato směs promyta diethyleterem Et₂O v množství 200 mililitrů. Získaný vodný roztok byl potom zkoncentrován za použití rotačního odpařovačku, 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 podílily 3x 200 mililitrů. Získané diethyletherové extrakty byly spojeny a zkoncentrovány, přičemž při tomto postupu bylo získáno 63,6 gramu hustého oleje. Destilací bylo získáno 49,8 gramu (což odpovídá výtěžku 94 %) 2-benzylamino-2-methyl-1,4-butandiolu ve formě světle žlutého oleje. Teplota varu takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 168 do 170 °C při 0,35 mm. Hodnoty elementární analýzy $\text{C}, \text{H}, \text{N}$ 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 odpařovači (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

10-chlorantracen-1-karboxylová kyselina.

Podle tohoto provedení byla 1-anthrolová kyselina v množství 24 gramů, což odpovídá 0,108 molu, zpracovávána N-chloreukcinimidem 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 araženina byla rekrystalizována 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 $\text{C}, \text{H}, \text{Cl}$ odpovídaly uvedenému sloučenině.

10-chlorantracen-1-karboxylát-ethylnatý.

Příprava této uvedené sloučeniny probíhala podle tohoto provedení tak, že se 10-chlorantracen-1-karboxylová kyselina v množství 17,3 gramu, což odpovídá 0,0674 molu, dále koncentrovaná kyselina sírová v množství 1,0 mililitr, a absolutní ethanol v množství 500 mililitry zahřívaly společně pod zpětným chladičem po dobu 3 dní, přičemž bylo použito 4 Å molekulových sítí v Soxhletovu extraktoru za účelem odstranění vody. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a potom bylo provedeno rozdělení mezi ethylester kyseliny octové EtOAc a nasycený hydrogenuhličitan 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 uvedené sloučeniny se vycházelo z roztoku 10-chlorantracen-1-karboxylátu ethylnatého v množství 14,86 gramu, což odpovídá 0,052 molu, v tetrahydrofuranu THF v množství 300 mililitrů, přičemž tento roztok byl zpracován lithiumborohydridem LiBH_4 v množství 1,14 gramu, což odpovídá 0,052 molu, a potom byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita potom do ledové

vody a okyselena kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 2. Tímto způsobem se získal pevný podíl, který se zfiltraval, potom byl promyt vodou v množství 500 mililitrů, potom byl sušen a nakonec chromatograficky zpracován na náplni silikagelu SiO_2 v množství 500 gramů, přičemž bylo použito ethylesteru kyseliny octové EtOAc jako elučního činidla. Použitó rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku, přičemž byl získán pevný podíl, který byl potom krystalován z tetrachloridu uhličitého Cl_4 , přičemž při tomto provedení bylo získáno 10,3 gramu (což odpovídá 81 %-nímu výtěžku) 10-chlor-1-antracemmethanolu o teplotě tání v rozmezí od 138 do 140 °C; hodnoty elementární analýzy /C, H, Cl/ odpovídaly uvedenému sloučenině.

10-chlorantracen-1-karbaldehyd

Podle tohoto provedení byl 10-chlor-1-antracemmethanol 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 zpracovávána 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 rozpouštědla, přičemž tímto způsobem bylo získáno 6,0 gramů (což odpovídá výtěžku 69 %) mírně znečištěného 10-chlor-antracen-1-karboxaldehydu, který byl potom použit pro další účely bez přečišťování.

P ř í k l a d AG

3-nitro-2,4-pentadiol.

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 gramů. Takto vzniklá směs byla potom míchána pod atmosférou dusíku po dobu 8 hodin, potom byla neutralizována oxidem uhličitým a zfiltrována. Získaný filtrát byl potom extrahován kontinuálním způsobem dichloreterem CH_2Cl_2 v množství jednoho litru po dobu 6 hodin. Získaný dichloreterový extrakt byl potom zkoncentrován za použití vakua, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 114,6 gramu (což odpovídá výtěžku 77 %) surového 3-nitro-2,4-pentandiolu ve formě světle žluté sirupovité hmoty. Tato látka byla nestabilní, přičemž byla použita pro další účely bez dalšího čištění. Syntéza a izolace tohoto produktu jako surového materiálu je rovněž uváděna Z.Ecksteinem a T.Urbanskim, viz. Roczniki Chem. 26, 571 (1952).

(2*d*, 4*d*, 5*d*, 6*d*)-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 odstranění vody. Po odstranění rozpouštědla při použití vakua byl získán surový produkt (to znamená komplexní směs), který byl rozpuštěn v absolutním ethanolu v množství 150 mililitrů. Po 36-ti hodinovém udržování této směsi při teplotě okolí vznikl podíl krystalků, které byly odděleny a usušeny, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 25,8 gramu směsi v poměru 5 : 1 (zjištěno z NMR) požadovaného produktu a dalšího izomeru; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala teorii. Čistý 2*d*, 4*d*, 5*d*, 6*d*-4,6-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxan byl získán po rekrystalizaci z absolutního ethanolu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 117,5 do 118 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému sloučenině.

Acetát mezo 3-amino-2,4-pentandiolu.

Příprava této sloučeniny byla provedena 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 rekrystalován z 95 %-ního ethanolu, přičemž tímto postupem byl získán acetát mezo-3-amino-2,4-pentandiolu o teplotě tání v rozmezí od 108,5 do 109,5 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly uvedenému materiálu.

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 dichloreteru CH_2Cl_2 v množství 1000 mililitrů. Takto získaný surový materiál byl chromatograficky zpracován na náplni silikagelu SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, přičemž 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 provedení byl roztok 10-chlor-9-antraldehydu 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 litrů. Tímto způsobem vznikla sraženina, která byla odfiltrována a zpracována chromatografickým způsobem 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 175 °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 provedení byla izomerní směs 1-chlor-9-antraldehydu a 4-chlor-9-antraldehydu v množství 36,8 gramu, což odpovídá 0,133 molu, v ethylenglykolu v množství 1000 mililitrů, a tetrahydrofuranu THF v množství 200 mililitrů, zpracovávána terc. butylátem draselným KOtBu v množství 12,5 gramu, což odpovídá 0,11 molu, a potom byla tato

směs zahřívána na teplotu 80 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 14 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita do vody (o objemu 2 litry). Získaný vysrážený podíl byl zfiltrován, promyt vodou v množství 500 mililitrů, odsát do sucha, a potom 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 rekrytalizací z ethylesteru kyseliny octové EtOAc byly získány 3 gramy (což odpovídá výtěžku 7,5 %) 4-chlor-10(2-hydroxyethoxy)-9-antracenkarbaldehydu o teplotě tání v rozmezí od 141 do 145 °C; hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}, \text{Cl}]$ 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 a tím rozdílem, že jako reakčního rozpouštědla bylo použito dichlormethanu CH_2Cl_2 v množství jednoho litru. Chromatografickým způsobem byl tento materiál zpracováván na náplni SiO_2 o hmotnosti 1 kilogram, přičemž byly získány tři odděleně čištěné produkty, přičemž každý z těchto produktů byl přesně vyčištěn pomocí preparativní kapalinové chromatografické metody prováděné za vysokého tlaku, a jako elučního rozpouštědla bylo použito toluenu PhCH_3 . Každý z těchto tří produktů byl izomerní směsí, jako je uvedeno dále.

- 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 $[\text{C}, \text{H}]$ odpovídaly získanému produktu;
- 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), hodnoty elementární analýzy $[\text{C}, \text{H}]$ odpovídaly uvedenému produktu;
- 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 $[\text{C}, \text{H}]$ odpovídaly uvedenému produktu;
- 4-ethylfluoranthen-3-karbaldehyd.

Výše uvedená směs b) v množství 4,7 gramu byla potom rekrytalizována 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 $[\text{C}, \text{H}]$ odpovídaly uvedenému produktu.

P ř í k l a d AM

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

Podle tohoto příkladu provedení 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 směsi pod atmosférou dusíku po dobu 5-ti dní. K takto získanému roztoku byla potom přidána ledová kyselina octová v množství 0,5 mililitru. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno na rotačním odpařováku (při teplotě lázně 45 °C), přičemž byla získána žlutá kapalina. Tato kapalina byla potom zředěna vodou o objemu 200 mililitrů a roztok byl potom extrahován dichlormethanem CH_2Cl_2 v množství 5 x 200 mililitrů. Spojené dichlormethanové extrakty byly potom promyty postupně vodou v množství 500 mililitrů a nasyceným roztokem chloridu sodného v množství 50 mililitrů, potom následovalo sušení pomocí síranu hořečnatého a nakonec filtrace. Těkavé složky byly odstraněny z filtrátu za vakua (nejdříve použitím sacího ventilátoru a při 0,1 mm, teplota lázně v rozmezí od 50 do 135 °C), přičemž tímto způsobem byla získána viskózní žlutá kapalina

v množství 53,0 gramů (výtěžek odpovídal 64 %). Tato kapalina byla potom smísená 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-d^6).

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

Podle tohoto provedení bylo chromatografickým zpracováváním 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. Rekrystalizací ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc/hexan v poměru 2 : 1 a o objemu směsi 300 mililitrů, bylo získáno 27,8 gramu směsi (+ -)-(2R⁺, 3RS, 4R⁺)-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiolu a ostatních mezo-3-nitro-3-methyl-2,4-pentandiolů v poměru 4 : 1, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 79 do 86 °C; hodnoty elementární analýzy /C,H,N/ odpovídaly teorii. Výše uvedené dvě látky byly potom v dalším postupu použity bez dalšího čištění.

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

Při přípravě této sloučeniny se postupovalo tak, že se k roztoku 3-methyl-3-nitro-2,4-pentandiolu v množství 16,3 gramu, což odpovídá 0,1 molu, přičemž touto látkou byla směs d,l-páru a jedné mezo-formy, která je uvedena výše, v poměru 4 : 1, v 95 %-ním ethanolu v množství 150 mililitrů, přidala ledová kyselina octová v množství 19 mililitrů a 10 %-ní paladium na aktivní 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). Použitá rozpouštědla byla odstraněna za použití vakua při teplotě okolí, což bylo prováděno po dobu 2 dní. Takto získaný bezbarvý, viskózní sirup byl potom rozpuštěn v absolutním ethanolu v množství 30 mililitrů. Potom se roztok zahřál a po přidavku bezvodého diethyleteru Et_2O 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 v DMSO-d^6) 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 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 provedení 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 68 hodin. Takto získaný výsledný roztok byl potom neutralizován přebytkovým množstvím oxidu uhličitého. Vzniklá směs byla míchána po dobu jedné hodiny a potom byla zfiltrována za použití Miliporového 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 diethyleterem, Et₂O v množství 35 mililitrů. Tímto způsobem vznikly bílé pevné krystalky, které byly odděleny filtrací, potom byly promyty chladným diethyleterem Et₂O v množství 3 x 15 mililitrů, a nakonec bylo provedeno sušení za použití vakua při 0,1 mm, a teplotě okolí, přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 34,1 gramu materiálu, který byl analyzován NMR 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 mříčkovou 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, při poměru hexan : EtOAc 2 : 1, o objemu 12 litrů, a potom směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové při poměru hexan : EtOAc 1 : 1, o objemu 6 litrů, přičemž byly jímány frakce o objemu 500 mililitrů. Odpovídající frakce byly spojeny. Čistý produkt byl získán z posledních 8 litrů. Výtěžek tohoto postupu byl 38,7 gramu, přičemž výsledná látka byla viskózní sirup a analyzována byla NMR metodou jako směs 1 : 1 uvedených dvou racemických diastereoizomerů A a B; elementární analýza /C,H,N/ odpovídala teoretické hodnotě.

Tento a další podíl diastereoizomerní směsi v poměru 1 : 1 (která byla připravena shora uvedeným postupem) 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 kapalínové 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 srovnávací NMR-analýzy s odpovídajícími acetaly odvozenými od benzaldehydu. Tímto způsobem byly produkt A v množství 1,49 gramu, což odpovídá 0,01 molu, a benzal-

dehyd v množství 1,06 gramu, což odpovídá 0,01 molu kondenzovaný v benzenu v přítomnosti katalytického množství p-toluensulfonové kyseliny s azeotropickým oddělováním vody (viz metoda podle H. Piotrowska, B. Serafina, T. Urbanskiho, Tetrahedron 109, 379, 1963). Získaná směs byla potom promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom byla sušena pomocí síranu hořečnatého, zfiltrována a použitý benzen byl odstraněn na rotačním odpařováku přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána světle žlutá pevná látka. Rozpuštěním tohoto produktu v ethanolu při teplotě 0 °C byl získán olej, který byl izolován dekantováním matečného louhu a sušením za použití vakua (0,1 mm, teplota okolí). Postupem podle tohoto provedení bylo získáno 1,48 gramu (což odpovídá výtěžku 62 %) (+ -) (2R⁺, 4S⁺, 5R⁺)-4,5-dimethyl-5-nitro-2-fenyl-1,3-dioxanu; elementární analýza tohoto produktu /C,H,N/ odpovídala uvedenému 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 uvedenému 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 uvedenému 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 uvedenému sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu byla v rozmezí od 163 do 165 °C.

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

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 uvedenému 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 uvedenému sloučenině, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 163 do 165 °C.

Příklad 1

Postup přípravy 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu.

A. Kyselina chrysen-6-karboxylová.

Podle tohoto provedení byl do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávácem dusíku a magnetickým míchadlem, vložen chrysen-6-karbaldehyd (Cambridge Chemical, Inc., v množství 10,0 gramů což odpovídá 39 mmolům) a ledová kyselina octová HOAc v množství 1000 mililitrů. Reakce byla zahřáta na teplotu 50 °C. K takto získané reakční směsi byl potom přidáván po kapkách roztok bromu Br₂ (Aldrich, v množství 6,2 gramu, což odpovídá 39 mmolům, tj. 2,0 mililitry) v ledové kyselině octové HOAc. Tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 80 °C a při této teplotě byla udržována po dobu 1 hodiny, přičemž potom byla zpracována vodou (v množství 1 mililitr) a ochlazená. Tímto způsobem byla získána pevná hmota, která byla zfiltrována a promyta vodou. Pevný podíl byl potom rekrystalován 2x ze směsi tetrahydrofuranu a toluenu THF/PhCH₃ v poměru

1 : 1, a potom 2x z tetrahydrofuranu THF, přičemž po usušení bylo získáno 3,3 gramu chrysen-6-karboxylové kyseliny s teplotou tání větší než 305 °C; /C,H/.

B. 6-chrysenoylchlorid.

Při tomto postupu byla do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickým míchadlem, vložena kyselina chrysen-6-karboxylová (získaná postupem podle provedení A, viz výše, v množství 3,3 gramu, což odpovídá 13 mmolům) a thionylchlorid SOCl_2 (Aldrich, množství v přebytku, 100 mililitrů). Po opatrném zahřátí byla reakční směs zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potom byla ochlazena a přebytný thionylchlorid SOCl_2 byl odstraněn. Surová pevná látka byla potom suspendována 2x v toluenu PhCH_3 (v množství 200 mililitrů) a použité rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařovačce. Takto byl získán surový materiál (v množství 3,5 gramu), který byl použit pro další stupeň bez dalšího čištění.

C. N-(2-(1,3-dihydroxy-2-methyl)propyl)-chrysenkarboxamid.

Podle tohoto provedení byl do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vložen 6-chrysenoylchlorid (sloučenina podle stupně B, v množství 3,50 gramu, což odpovídá 12 mmolům), dále 2-amino-2-methyl-1,3-propandiol (Aldrich, v množství 2,53 gramu, což odpovídá 24 mmolům) a suchý tetrahydrofuran THF (v množství 200 mililitrů). Takto získaná směs byla potom zahřívána při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 4 hodiny. Během tohoto časového intervalu se vytvořila bílá pevná látka. Reakční směs byla nalita do vody (v množství 500 mililitrů) a zfiltrována. Pevná látka byla potom rozpuštěna v ethylesteru kyseliny octové EtOAc (v množství 700 mililitrů), promyta vodou (3 x 500 mililitrů), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného NaCl (2 x 500 mililitrů), sušena síranem sodným Na_2SO_4 a nakonec zkoncentrována, přičemž bylo získáno 4,12 gramu surové bílé pevné látky. Tato pevná látka byla rozpuštěna v ethylesteru kyseliny octové EtOAc (v množství 500 mililitrů) a zfiltrována přes nálevku z fritového sintrovaného skla o střední jakosti a potom byl roztok zkoncentrován na 200 mililitrů. Takto získaný horký roztok byl potom zředěn na 400 mililitrů hexanem. Tímto způsobem vznikly krystalky, které byly zfiltrovány a znovu rekrystalovány ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu EtOAc/hexan, potom opět zfiltrovány a sušeny ve vakuové sušárně, přičemž bylo získáno 2,06 gramu (což odpovídá výtěžku 47,8 %) N-(2-(1,3-dihydroxy-2-methyl)propyl)-chrysenkarboxaminu o teplotě tání v rozmezí od 170 do 171 °C; /C,H,N/.

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

Podle tohoto provedení byl do nádoby s kulatým dnem, která byla vybavena kondenzátorem, probublávačem dusíku a magnetickou míchací tyčinkou, vložen N-(2-(1,3-dihydroxy-2-methyl)propyl)-chrysenkarboxamid (sloučenina získaná podle shora uvedeného stupně C, v množství 1,0 gram, což odpovídá 2,8 mmolu) a suchý tetrahydrofuran THF (v množství 100 mililitrů). Do této nádoby byl potom vložen pevný lithiualuminiumhydrid LiAlH_4 (Alfa, v množství 0,53 gramu, což odpovídá 14 mmolům) ve formě několika podílů. Zabarvení této reakční směsi se rychle změnilo na tmavě hnědou barvu, přičemž se současně uvolňoval plyn. Tato reakční směs byla potom míchána po dobu přes noc při teplotě okolí a potom byla zahřívána při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin. Reakční směs byla potom rychle ochlazena přidávkou nasyceného roztoku síranu sodného Na_2SO_4 (v množství 10 mililitrů), přičemž potom následoval přidávek vody (v množství 50 mililitrů). Tato reakční směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové EtOAc (v množství 3 x 200 mililitrů). Získané ethylacetátové vrstvy byly potom spojeny, promyty vodou (v množství 200 mililitrů), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (v množství 3 x 200 mililitrů), usušeny uhličitánem draselným K_2CO_3 , zfiltrovány a zkoncentrovány za vzniku jehličkovité pevné látky. Tato látka

byla potom rozpuštěna v absolutním ethanolu EtOH (v množství 25 mililitrů) a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (Alfa, v množství 0,5 mililitru), směs byla zahřáta a zfiltrována. Získaná kapalina byla potom zředěna na objem 500 mililitrů hexanem, zfiltrována a rekrytalována 2x směsí absolutního ethanolu a diethyleteru EtOH/ Et_2O , přičemž bylo získáno 0,21 gramu (což odpovídá výtěžku 16,9 %) 2-((6-chrysenylmethyl)amino)-2-methyl-1,3-propandiolu ve formě methansulfonátu, o teplotě tání v rozmezí od 227 do 228 °C (za rozkladu), $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{SO}_3$.

Příklady 2

Příklady prostředků.

A. Tableta:

Sloučenina obecného vzorce I

(ve formě hydrochloridu)	500,0 mg
předem želatinizovaný kukuřičný škrob	60,0 mg
škrobový glykolát sodný	136,0 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 stearátem hořečnatým. Tato směs se potom stlačí na formu tablet, jejichž hmotnost je přibližně 600 miligramů.

B. Tablety:

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 stearátem 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 práškovitým 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.
barvicí přísada	q.s.
ochranné činidlo	0,1 %
čistá voda	doplňák do 5,0 ml.

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 barvicí 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.

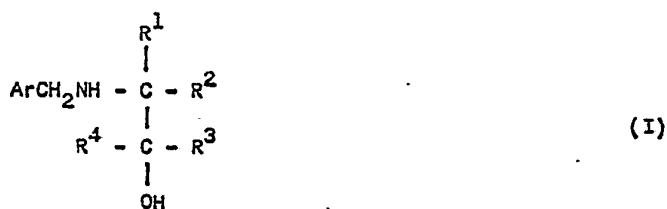
E. Injekce:

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

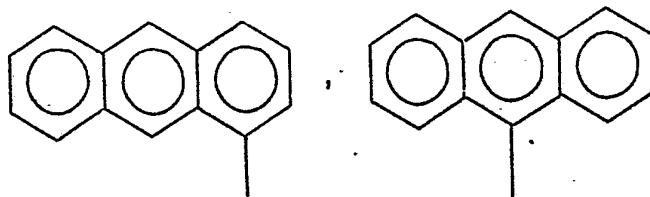
Sloučenina obecného vzorce I a konzervační přísada se přidá do glycerinu a části vody pro injekce. Hodnota pH se potom upraví kyselinou chlorovodíkovou nebo hydroxidem sodným. K celkovému objemu se potom přidá voda pro injekce a příprava roztoku se dokončí dokonalým promícháním. Tento roztok se potom sterilizuje filtrací s použitím 0,22 mikrometrové membrány pro filtraci a asepticky se naplní do sterilních 10 mililitrových ampulí nebo lahviček.

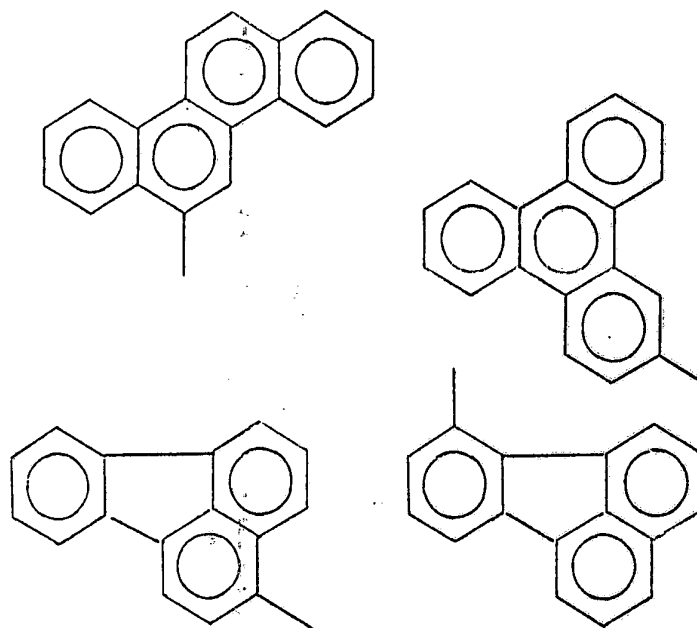
P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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 20 atomů uhlíku, esterů a solí této sloučeniny, přičemž v uvedeném vzorci znamená Ar zbytek vybraný ze skupiny zahrnující





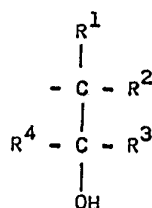
příčemž tyto zbytky jsou případně substituovány jedním nebo dvěma substituenty, které dohromady celkově obsahují maximálně čtyři atomy uhlíku, a které jsou stejné nebo rozdílné, přičemž jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž 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, přičemž každý z nich znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupinu $NR^6 R^7$ 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,

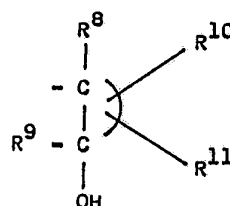
R^2 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxymethylová skupina,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné substituenty, přičemž 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



je



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, přičemž 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 $-\overset{\curvearrowright}{C}-\overset{\curvearrowright}{C}-$

kruh dohromady celkově obsahují méně než sedm atomů uhlíku,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se redukuje sloučenina obecného vzorce V:

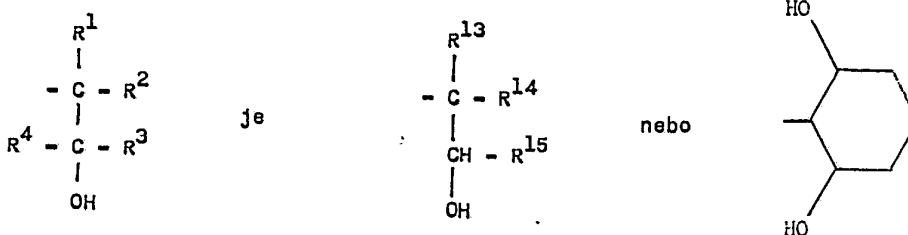


ve kterém mají substituenty Ar, R^1 až R^4 již shora uvedený význam; a hydroxyskupiny, jsou případně chráněny, přičemž v případě nutnosti potom následuje odstranění chránících skupin uvedených hydroxyskupin.

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 sloučeniny obecného vzorce I, kde 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 sloučeniny obecného vzorce I, kde 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 výhodnými substituenty jsou atom chloru, 2-chlorethyllová skupina nebo skupina $OCH_2CH_2 R^{12}$, ve které je substituentem R^{12} atom vodíku, hydroxyskupina nebo methoxy skupina; 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 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 sloučeniny obecného vzorce I, kde skupinou

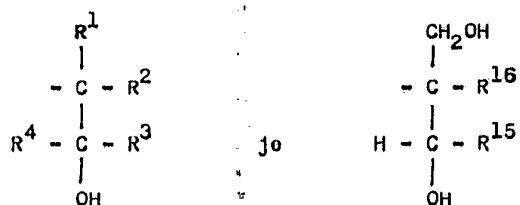


kde substituentem R^{13} je skupina CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ nebo skupina CH_2CH_2OH ,

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 bodu 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 sloučeniny 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.