



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211355
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 473/34

(22) Přihlášeno 01 02 78

(21) (PV 667-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 10 77
(843919) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 07 84

(72)

Autor vynálezu

ZWAN MICHAEL CORNELIS VANDER, MAPLE GLEN, PENNSYLVANIA,
TULL ROGER JAMES, METUCHEN, NEW JERSEY, HARTMAN GEORGE
DAVID, LANSDALE, PENNSYLVANIA, WEINSTOCK LEONARD MAURICE,
BELLE MEAD, NEW JERSEY, SHINKAI ICHIRO, WESTFIELD, NEW

(73)

Majitel patentu

JERSEY (Sp. st. a.)
MERCK & CO., INC., RAHWAY, NEW JERSEY. (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy směsi isomerů 2,6-dihalogenbenzyladeninu

1

Vynález se týká nových způsobů přípravy a čištění 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů. Vynález se týká zejména přípravy čistých 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů které v podstatě neobsahují mutagenní 3-isomer. Tyto adeniny jsou popsány v patentu USA číslo 3 846 426, jako látky užitečné při léčení a prevenci kokcidiózy.

Kokcidióza je široce rozšířená choroba drůbeže, která je způsobena infekcí prvoky roku Eimeria. Tito prvoci způsobují prudké onemocnění střev a slepého střeva drůbeže. Jedněmi z nejvýznamnějších prvků tohoto rodu jsou druhy E. tenella, E. acervulina, E. necatrix, E. brunetti a E. maxima. Choroba se obvykle rozšiřuje tak, že ptáci seznou infekční organismus v trusu na znečištěném stelivu nebo hlíně nebo prostřednictvím znečištěné potravy nebo pitné vody. Choroba se projevuje krvácením, hromaděním krve ve slepém střevě, krví v trusu, slabostí a poruchami trávení. Choroba často končí smrtí zvířete, ale i drůbež, která přežije ostrou infekci má v důsledku infekce podstatně nižší tržní cenu. Kokcidióza je proto chorobou velkého ekonomického významu a až dosud bylo věnováno mnoho práce hledání nových a lepších způsobů potlačování a léčení kokcidiálních infekcí u drůbeže.

Bylo publikováno, že 9-(2,6-dihalogenben-

2

zyl)adeniny, užitečné pro potlačování a léčení kokcidiálních infekcí, lze připravit neselektivními alkylacemi soli adeninu ve vodných rozpouštědlech nebo ve vodných protických organických rozpouštědlech za katalýzy zásadami. Tyto reakce jsou homogenní a rychlé, ale mají nevýhodu v tom, že se získají směsi 3-isomeru a 9-isomeru, které obsahují vysoký podíl 3-isomeru.

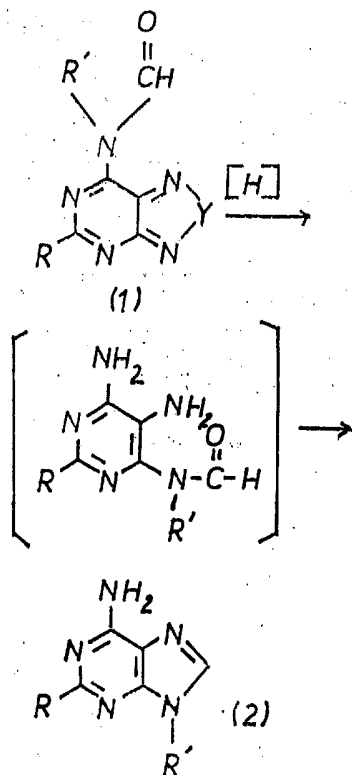
Zkoušení pomocí Amesova testu ukázalo, že 3-isomer poskytuje slabě pozitivní reakci a soudí se, že je možná mutagenní. Přítomnost 3-isomeru, jako vedlejšího produktu, proto činí směs nepoužitelnou jako kokcidiostatika, v důsledku problému residuí, které zůstávají v drůbežím masu. Použitelný produkt musí být tedy v podstatě prostý 3-isomeru, tj. množství 3-isomeru musí být pod detegovatelnou hladinou 100 ppm.

Zásadami katalyzované alkylace adeninu prováděné v aprotických rozpouštědlech, jako dimethylformamidu a dimethylsulfoxidu poskytují reakční produkt s vyšším poměrem 9-isomeru k 3-isomeru, ale mají nevýhodu v tom, že tato rozpouštědla jsou drahá. Rovněž izolace tohoto produktu je ztížena. Reakční směs se musí rozložit vodou a odfiltrovat produkt se musí několikrát promýt, aby se odstranilo rozpouštědlo, což vede ke snížení výtěžku.

Produkt získaný alkylací se běžnými způsoby, jako promytím ethanolom nebo vodou a překrystalováním z rozpouštědel, jako je kyselina octová, vodná kyselina octová, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, vyčistí jen částečně. Čistící účinek má rovněž extrakce produktu zředěnou kyselinou dusičnou nebo kyselinou tetrafluorboritou (HBF_4).

Běžnými metodami čištění, které jsou uvedeny shora, jako promýváním nebo překrystalováním surového 9-(2,6-dihalogenbenzyl)-adeninu se získá produkt, obsahující do asi 4 % 3-isomeru. Tak například extrakcí surového 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, obsahujícího 20 % 3-isomeru, zředěným vodným roztokem kyseliny dusičné se získá 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin, obsahující 3 až 4 % 3-isomeru, při 96 až 97 % regeneraci 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu. Když se tento postup opakuje se vzorkem produktu obohaceného o 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin není možno snížit koncentraci 3-isomeru pod asi 0,3 až 0,5 % (3000 až 5000 ppm). Tento jev je způsoben výraznou tendencí 9-isomeru tvořit pevné roztoky. Na stejný problém naráží i odstraňování 3-isomeru za použití dvojnásobného překrystalování z kyseliny octové. Koncentrace 3-isomeru zůstává v rozmezí od 0,05 do 0,1 % (500 až 1000 ppm), ačkoli kapalná fáze není nasycena 3-isomerem.

E. C. Taylor, a další [J. Org. Chem. **36**, 3211 (1971)] uvádějí, že 9-substituované adeniny vzorce 2 lze připravit redukčním štěpením a následující cyklizací 7-amidofurazano[3,4-d]pyrimidinů vzorce 1:



Ačkoli autoři připravili celou řadu derivátů adeninu nepodařilo se jim provést konverze 5-nesubstituovaných 7-amidofurazano[3,4-d]pyrimidinů (vzorce 1, $\text{R} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{O}$) na 2-nesubstituované adeniny (vzorec 2, $\text{R} = \text{H}$) v důsledku hydrolytické nestálosti výchozích látek.

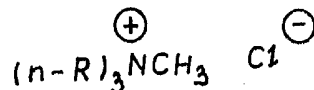
Tato konverze byla úspěšně provedena v případě, že ve sloučenině vzorce 1 $\text{R} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{S}$ a $\text{R}' = 2,6$ -dihalogenbenzyl za vzniku 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů vzorce 2, kde $\text{R} = \text{H}$ a $\text{R}' = 2,6$ -dihalogenbenzyl, alternativním způsobem přípravy podle vynálezu. Získaný produkt není znečištěn polohovými isomery.

Vynález se týká vysoce užitečných kokci-diostatik 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů, které v podstatě neobsahují 3-isomer, jehož přítomnost činí směsi nepoužitelné vzhledem k potenciálnímu nebezpečí karcinogenity.

V souvislosti s vynálezem se zjistilo, že 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeniny, které v podstatě neobsahují 3-isomer, se mohou získat alkylací soli adeninu ve dvoufázovém systému v přítomnosti oniové soli, jako katalyzátoru způsobujícího přenos reakční složky z jedné fáze do druhé (dále jen „přenosového katalyzátoru“) a selektivní dealkylací 3-isomeru, tvořícího vedlejší produkt, kyselinou sirovou v přítomnosti látek vázajících karbeniové ionty.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy směsi isomerů 2,6-dihalogenbenzyladeninu, ve které tvoří alespoň 70 % hmot. 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adenin alkylací soli adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin 2,6-dihalogenbenzylhalogenidem s následnou případnou izolací 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninu z isomerické směsi, vyznačený tím, že se alkylace provádí ve dvoufázovém systému pevná látka — kapalina nebo kapalina — kapalina, kde

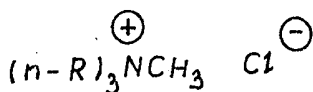
a) dvoufázový systém pevná látka — kapalina obsahuje pevnou fázi tvořenou solí adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin a kapalnou fázi tvořenou roztokem 2,6-dihalogenbenzylhalogenidu a oniové soli, jako katalyzátoru pro přenos z fáze do fáze, obecného vzorce



kde R je n -alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, (dále Aliquat 336) v aprotickém organickém rozpouštědle mísitelném s vodou nebo v rozpouštědle nemísitelném s vodou, přičemž rozpouštědlo mísitelné s vodou, obsahuje popřípadě až 5 molů na mol soli adeninu,

b) dvoufázový systém kapalina — kapalina obsahuje jednu kapalnou fázi tvořenou vodným roztokem soli adeninu s alkalickým

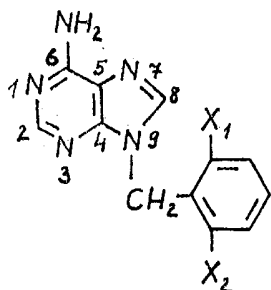
kovem nebo kovem alkalických zemin a druhou kapalnou fází tvořenou roztokem 2,6-dihalogenbenzylhalogenidu a oniové soli, jako katalyzátoru pro přenos z fáze do fáze, obecného vzorce



kde R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, načež se 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adenin popřípadě izoluje z isomerické směsi selektivní trans-alkylací 3-(2,6-dihalogenbenzyladeninu) v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých aryllové skupiny obsahují 6 až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naphthalen a trifenylofosfin.

(2,6-dihalogenbenzyl)adeniny se tedy připravují alkylací soli adeninu 2,6-dihalogenbenzylhalogenidem v dvoufázovém systému pevná látka — kapalina, přičemž pevnou fází tvoří sůl adeninu a kapalnou fází roztok alkylačního činidla a oniové soli v organickém rozpouštědle, nebo v dvoufázovém systému kapalina — kapalina, přičemž jednu kapalnou fází tvoří vodný roztok soli adeninu a druhou kapalnou fází tvoří alkylační činidlo a oniová sůl. Oniové soli se používá jako katalyzátoru převádění soli adeninu z pevné fáze do kapalně organické fáze nebo z vodné kapalně fáze do organické kapalně fáze kde dochází k alkylaci adeninu. Tento postup se obecně nazývá „katalýzou přenosu z fáze do fáze“ a oniová sůl se nazývá katalyzátorem fázového přenosu (přenosový katalyzátor).

Připravované sloučeniny lze znázornit následujícím strukturním vzorcem



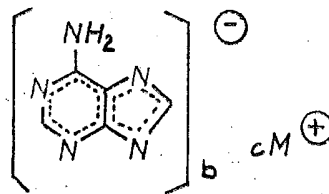
kde každý ze symbolů X₁ a X₂ nezávisle jeden na druhém představuje halogen, tj. fluor, chlor, brom nebo jod.

Jako specifické příklady sloučenin charakterizovaných shora uvedeným strukturním vzorcem, lze uvést 9-(2,6-dichlorbenzyl)ade-

nin a 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin. 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeniny podle vynálezu v podstatě nesmí obsahovat polohové isomery. Vynález se specificky týká způsobu přípravy 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů obsahujících méně než 100 ppm 3-isomeru. Přednostně se způsobu podle vynálezu používá pro přípravu 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu obsahujícího méně než 100 ppm 3-isomeru.

Vhodnými rozpouštědlovými systémy pro způsob podle vynálezu jsou aprotická rozpouštědla, která jsou inertní, tj. která nereagují se složkami reakční směsi za reakčních podmínek. Aprotickým rozpouštědlem se dává přednost z toho důvodu, že se za jejich použití dosáhne vysokých poměrů 9-isomeru vůči 3-isomeru. V případě, že se reakce provádí ve dvoufázovém systému pevná látka — kapalina, může být aprotické rozpouštědlo buď mísitelné, nebo nemísitelné s vodou. Rozpouštědla mísitelná s vodou není potřeba udržovat v bezvodém stavu, příliš velké množství vody však může mít za následek vyšší obsah 3-isomeru. V případě, že se používá dvoufázového systému kapalina — kapalina, jsou aprotická organická rozpouštědla omezena na rozpouštědla nemísitelná s vodou. Množství vody ve vodné fázi nemá rozhodující význam.

Sůl adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin na strukturu odpovídající obecnému vzorci

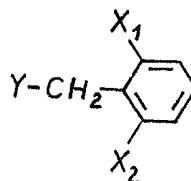


kde

M⁺ představuje kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin,

b a c jsou celá čísla, která mají takovou hodnotu, aby byl negativní náboj b molů aniontu neutralizován c moly kationtu M⁺.

Sůl se suspenduje v aprotickém organickém rozpouštědle nebo rozpustí ve vodném roztoku a přidá se roztok obsahující alkylační činidlo obecného vzorce



kde

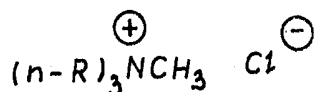
X₁ a X₂ mají shora uvedený význam,

Y představuje halogen a oniovou sůl, jako přenosový katalyzátor v aprotickém rozpouštědle. Substituovaný toluen (alkylační činidlo) se přidává k ekvimolárnímu množství s ohledem na adenin nebo v mírném přebytku. Výsledná heterogenní reakční směs se rychle míchá až do skončení reakce.

Sůl adeninu se připravuje tak, že se adenin suspenduje ve vhodném aprotickém rozpouštědle a přidá se ekvivalentní množství zásady. Přednostními zásadami jsou ty, které mají pK_b vyšší než 10,5, aby se adenin v podstatě úplně převedl na anion. Jako příklady vhodných zásad lze uvést uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemín, například uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný, hydroxidy, například hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid lithný, a alkoxidy, například ethoxid draselný, ethoxid sodný. Obecné jsou vhodnými zásadami všechny, které mají dostatečnou bázicitu, aby převedly adenin v použitém rozpouštědlovém systému do formy aniontu.

Sůl adeninu se může připravit in situ přidáním ekvivalentního množství zásady nebo se může sůl připravit tak, že se adenin rozpustí ve vodném roztoku obsahujícím ekvivalentní množství silné báze, voda se odpaří, přičemž zbytku obsahujícího hydrát soli adeninu se použije na alkylaci.

Při přednostním provedení vynálezu se sůl adeninu s kovem alkalických zemín alkyluje 2-chlor-6-fluorbenzylhalogenidem nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidem, za vzniku směsi isomerů (2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu nebo (2,6-dichlorbenzyl)adeninu, ve které tvoří asi 70 % hmoti 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin nebo 9-(2,6-dichlorbenzyl)adenin. Alkylace se provádí ve dvoufázovém systému buď pevná látka — kapalina, nebo kapalina — kapalina. Dvoufázový systém pevná látka — kapalina obsahuje pevnou fázi tvořenou solí adeninu a kovu alkalických zemín a kapalnou fázi tvořenou roztokem 2-chlor-6-fluorbenzylhalogenidu nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, obecného vzorce



kde R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, zvoleném ze skupiny zahrnující aceton, acetonitril a hexamethylfosforamid, přičemž rozpouštědlo mísitelné s vodou smí obsahovat 0 až 5 molů vody na mol soli adeninu. Do tohoto obsahu vody stále vzniká požadovaný poměr 9-isomeru k 3-isomeru. Reakce se může provádět též v organickém rozpouštědle nemísitelném

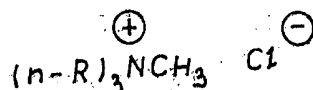
s vodou, zvoleném ze skupiny zahrnující hexan, benzen, toluen, methylenchlorid, chloroform a petrolether.

Když se reakce provádí ve dvoufázovém systému kapalina — kapalina, obsahuje tento systém jako jednu kapalnou fázi vodný roztok soli adeninu a kovu alkalických zemín a jako druhou kapalnou fázi roztok 2-chlor-6-fluorbenzylhalogenidu nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, který má strukturu odpovídající obecnému vzorci



kde R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou zvoleném ze skupiny zahrnující hexan, benzen, toluen, methylenchlorid, chloroform a petrolether.

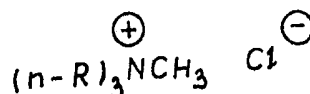
Při dalším výhodném provedení vynálezu se adeninát sodný alkyluje 2-chlor-6-fluorbenzylchloridem za vzniku směsi isomerů (2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, ve které alespoň 70 % hmoti tvoří 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin. Alkylace se provádí ve dvoufázovém systému buď pevná látka — kapalina, nebo kapalina — kapalina. Dvoufázový systém pevná látka — kapalina obsahuje pevnou fázi tvořenou sodnou solí adeninu a kapalnou fázi tvořenou acetonovým roztokem 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, obecného vzorce



kde R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku.

Reakční směs nemusí být bezvodá a smí obsahovat až 5 molů vody na mol soli adeninu. Do tohoto obsahu vody stále vzniká požadovaný poměr 9-isomeru k 3-isomeru.

Když se reakce provádí ve dvoufázovém systému kapalina — kapalina, obsahuje tento systém jako jednu kapalnou fázi vodný roztok soli adeninu a kovu alkalických zemín a jako druhou kapalnou fázi roztok 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, který má strukturu odpovídající obecnému vzorci



kde R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku v hexanu.

Vzájemný poměr adeninu a alkylačního činidla může ležet v poměrně širokých mezích. Reakčních činidel se může použít ve

stechiometrických množstvích, tj. může se použít stejných molárních množství reaktčních činidel, nebo se může použít molárního přebytku například 2 až 10 % molárního přebytku alkylačního činidla. Přednostně se používá přebytku asi 2 % mol. Přenosového katalyzátoru se přednostně používá v množství od asi 1 % mol. do 10 % mol., vztaženo na adenin. Rovněž množství rozpouštědla může ležet v širokém rozmezí. Rozpouštědla se používá v množství postačujícím pro míchání heterogenní reakční směsi, které umožňuje, aby reakce probíhala vhodnou rychlostí a které usnadňuje izolaci reakčního produktu. Ve většině případů je pro provádění reakce vhodný roztok soli adeninu v rozpouštědle o koncentraci 5 až 15 % hmotnostních.

Jednotlivé složky reakční směsi se přidávají do reakčního prostředí jakýmkoli běžným způsobem a v jakémkoli pořadí. Vhodný způsob smísení složek reakční směsi je například tento: adenin se přidá k roztoku zásady v reakčním prostředí, pak se přidá substituovaný toluen, buď sám o sobě nebo ve vhodném rozpouštědle a nakonec se přidá přenosový katalyzátor. Jiné způsoby spojování reakčních složek a katalyzátoru jsou odborníkům zřejmé. Přednostně se však složky mísí tak, aby anion adeninu nevznikl později než v době, kdy se přidává substituovaný toluen a nejvýhodnější je, když vznikne před přidáním substituovaného toluenu. Přenosový katalyzátor se nejvýhodněji přidává jako poslední.

Reakční doba a teplota nemají příliš důležitý význam. Reakční doba však klesá se vzrůstem teploty. Reakci je nejúčelnější provádět při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 150 °C. Přednostně se však reakce provádí při bodu varu zvoleného rozpouštědla. V případě hexamethylfosforamidu, jako rozpouštědla, je třeba se vyhnout teplotám nad 155 °C, poněvadž selektivita

alkylace s příliš vysokou teplotou klesá. Reakce se může provádět po dobu 1 hodiny až 24 hodin, ale ve většině případů je alkylace skončena po 4 až 6 hodinách.

Po skončení reakce se reakční směs ochladí na asi teplotu místnosti, aby se vysrážel pevný produkt. Produkt se pak obvyklým způsobem oddělí, například filtrací a přečistí se dále uvedeným způsobem.

9-(2,6-dihalogenbenzyl)adenin se získá z isomerické směsi připravené v prvním stupni postupu podle vynálezu takto:

Popis uvedený v této stati v souvislosti s čištěním 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu je stejně aplikovatelný na jiné 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeniny.

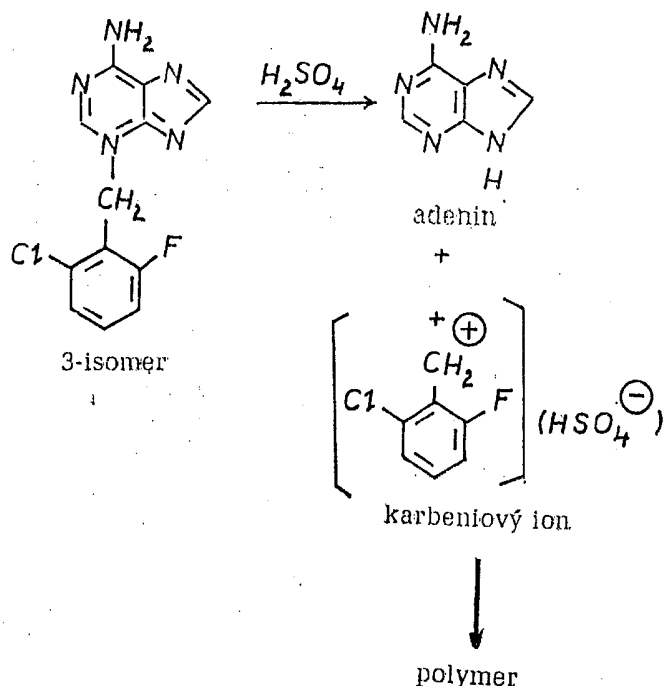
Existují dva chemické rozdíly mezi 9-isomerem a 3-isomerem, které jsou základem pro způsob čištění podle vynálezu:

1) 3-isomer (pKa 5,6) je čtyřikrát zásaditější než 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin (pKa 4,0) a

2) 3-isomer je chemicky méně stálý než 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin v silně kyselých roztocích.

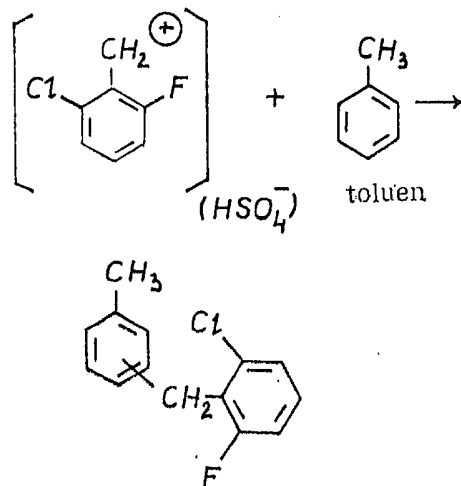
Rozdílu v hodnotě pKa se využívá pro částečné snížení množství 3-isomeru v surové reakční směsi tak, že se jednoduše pevný surový produkt extrahuje zředěným roztokem minerální kyseliny. Tak se extrakcí surového 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu obsahujícího 20 % 3-isomeru zředěným vodným roztokem kyseliny dusičné získá 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin obsahující 3 až 4 % 3-isomeru při 96 až 97% regeneraci 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu.

Prakticky úplného odstranění 3-isomeru (<100 ppm) se dosáhne selektivní chemickou degradací 3-isomeru využívajícího jeho nižší termodynamické stability. 3-isomer se může úplně a selektivně degradovat na adenin a benzylový polymer působením 96% kyseliny sírové. Přitom nedojde k porušení 9-isomeru. Reakci lze znázornit rovnicí



Ze stejných podmínek je 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin nereaktivní. Tak se zpracováním 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu obsahujícího 3 až 4 % 3-isomeru 96% kyselinou sírovou získá v 96% výtěžku 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin obsahující < 100 ppm 3-isomeru. Zjistilo se, že je velmi obtížné úplně oddělit polymer od 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu. Tento problém byl vyřešen tím, že se zpracováním kyselinou sírovou provádí v přítomnosti vhodné látky vázající karbeniové ionty. Tato látka reaguje s karbeniovými ionty a zabraňuje vzniku polymeru.

Z látek vázajících karbeniové ionty se ukázaly být nejvýhodnější k tomuto účelu toluen a směsné xyleny. Toluén reaguje rychle s intermediárním karbeniovým iontem za vzniku transalkylačního produktu podle následující rovnice:



o-, m- a p-transalkylační produkt a zabraňuje tak polymeraci. Když se použije tohoto způsobu transalkylace toluenu pomocí kyseliny sírové může se z 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu obsahujícího 3 až 4 % 3-isomeru získat vysoce čistý 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin neobsahující žádný polymer a obsahující pod < 100 ppm 3-isomeru ve výtěžku 97 až 98 %.

Surový 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin obsahující 3-isomer v množství okolo 20 % se může, je-li to žádoucí, před zpracováním kyselinou sírovou extrahovat zředěným roztokem minerální kyseliny, aby se dosáhlo částečného odstranění nežádoucího 3-isomeru a aby se zejména odstranily stopy 7-isomeru.

Druh minerální kyseliny nemá rozhodující význam za předpokladu, že nereaguje s 9-isomerem. Vhodnými minerálními kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina dusičná. Přednost se dává kyselině dusičné. Aby se zamezilo přílišným ztrátám 9-isomeru během extrakce, nejlepších výsledků se dosáhne tehdy, když se množství 3-isomeru určí chromatografií v kapalně fázi popsanou dále a přidá se ekvimolární množství (nebo mírný přebytek) kyseliny, s ohledem na 3-isomer. Extrakce se může provádět při teplotě od teploty místnosti do asi 100 °C. Přednostně se pracuje při teplotě pod zpětným chladičem za intenzivního míchání. Extrakce za vydatného míchání po dobu asi 1 až asi 5 hodin je dostatečná. Optimální doba je asi 2 hodiny. Horká směs se přefiltruje a filtrační koláč se promyje horkou vodou, pak zásadou, aby se odstranil přebytek kyseliny a nakonec znovu horkou vodou. Výsledný částečně přečištěný produkt obohacený o 9-iso-

mer se podrobí zpracování pomocí kyseliny sírové v přítomnosti látky zachycující karbeniové ionty, za vzniku čistého 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu.

Při přípravě produktu podle vynálezu se surový 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin zpracovává koncentrovanou kyselinou sírovou (96%), aby se selektivně dealkyloval 3-isomer a regeneroval adenin. Na dealkylaci je nutno použít alespoň dvojnásobného molárního přebytku kyseliny sírové vzhledem k 3-isomeru. Koncentrace 3-isomeru se určuje chromatograficky v kapalně fázi popsanou dále. Velikost přebytku kyseliny sírové nemá rozhodující význam. Může se například použít jednoho hmotnostního dílu surového 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu na jeden objemový díl kyseliny sírové nebo až na 10 objemových dílů kyseliny sírové. Přednostní poměr je 1 g surového 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu na 2 ml kyseliny sírové.

Množství použité látky vázající karbeniové ionty nemá rozhodující význam, za předpokladu, že se jí použije v alespoň ekvimolárním množství vzhledem k 3-isomeru. Přednostně se však používá velkého přebytku této látky, poněvadž působí jak jako reakční činidlo, tak jako rozpouštědlo.

Na surový 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin se působí koncentrovanou kyselinou sírovou při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do asi 90 °C. Přednostně se pracuje při teplotě místnosti a na posledních 10 minut se teplota směsi zvýší na asi 80 °C, aby se zajistilo dokončení reakce. Reakční doba nemá rozhodující význam, pokud trvá alespoň 2 hodiny. Po prvních dvou hodinách je reakce v podstatě skončena a může se ukončit podle potřeby. Žádné negativní účinky se nezjistí, ani když se reakce nechá běžet po dobu 36 hodin. Účelná optimální doba je asi 5 hodin při reakcích prováděných v laboratorním měřítku a asi 24 hodin při výrobě v průmyslovém měřítku.

Vodná vrstva se oddělí z reakční směsi. Někdy je nutné směs zahřívát na teplotu od 50 do 100 °C, v závislosti na množství přítomného rozpouštědla a kyseliny, aby se usnadnilo oddělení vodné fáze. Vodná fáze se zalkalizuje přidávkou zásady. Může se použít jakékoli zásady s tou podmínkou, že vytváří ve vodě rozpustný síran. Vhodnými zásadami jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitán sodný a uhličitán draselný. Přednostně se jako zásady používá hydroxidu sodného. Po silné alkalizaci vodné fáze se vysrážený čistý produkt odfiltruje a promyje vodou nebo vodným roztokem alkoholu a za vakua vysuší.

Přídavnou výhodou tohoto postupu je, že se drahý adenin může získat z alkalického filtrátu neutralizací filtrátu, přičemž sražený adenin se odfiltruje.

Zkušební metody

I. Stanovení obsahu 9-isomeru, 3-isomeru a

7-isomeru v % hmot., v případě, že obsah 3-isomeru je vyšší než 1 %

Obsah 9-isomeru, 3-isomeru a 7-isomeru v produktu v hmot. % se stanoví vysokotlakou chromatografií kapalně fázi (LC) a UV. Přitom obsah 9-isomeru a 7-isomeru v % hmot. se určí vysokotlakou chromatografií v kapalně fázi (LC) [používaný sloupec: 15 cm 5 μ m, zcela porézní silikagel (Du Pont, Zorbax-SIL)]. Eluce se provádí směsí CHCl_3 : MeOH (95 : 5) a měří se absorpce každé složky při 254 nm. Jako vnitřního standardu se používá 9-benzyladeninu (přesnost do $\pm 0,3$ %). Obsah 3-isomeru v % hmot. se stanoví UV stanovením. Vzorek se zkouší v 0,1 N methanolické bázi při 310 nm. 3-isomer má λ_{max} 2300 při této vlnové délce, a 9-isomer neabsorbuje (přesnost do $\pm 0,1$ procent).

II. Stanovení stopového množství 3-isomeru v % hmot. po zpracování kyselinou sírovou

Obsah 3-isomeru v produktu v hmot. % se stanovuje vysokotlakou kapalnou chromatografií (LC) [použitý sloupec 10 μ m, 30 cm, mikroporézní s vázanou oktadecylsilanovou fází [Waters' Associates Micro Bondapak C-18 No 27324]]. Mobilní fází je methanol-vodný fosfát a stanovení se provádí při 35 stupních Celsia. Mobilní fáze se připraví smísením 30 dílů methanolu a 70 dílů 0,01 M NaH_2PO_4 a upravením pH kyselinou ortho-fosforečnou (H_3PO_4) na 7. Detekce se provádí UV zářením při 280 nm. Hranice detekce je 100 ppm.

Pod označením „UV obsah“ nebo „LC obsah“, používaným v příkladech se rozumí obsah příslušného isomeru ve směsi stanovený ultrafialovým zářením nebo tlakovou chromatografií v kapalně fázi.

Následující příklady slouží k bližší ilustraci vynálezu, v žádném směru však rozsah vynálezu neomezuje.

Příklad 1

Způsob alkylace adeninu $\alpha,2$ -dichlor-6-fluor-toluen v přítomnosti Aliquatu 336 v systému hexan-voda (heterogenní reakční směs kapalina-kapalina)

Do jednolitrové tříhrdlé baňky s kulatým dnem vybavené teploměrem, zpětným chladičem, přívodem dusíku a mechanickým míchadlem se uvede postupně 40 ml vody, 8,0 gramu hydroxidu sodného (0,20 molu) a poté co se hydroxid sodný rozpustí, 27,60 g adeninu (čistota 98 %, 0,20 molu). Po rozpouštění adeninu se přidá roztok 39,95 gramu $\alpha,2$ -dichlor-6-fluortoluenu [čistota podle plynové chromatografie (dále GC čistota) 91,5 procent, 0,20 molu plus přebytek 2 %] a 5,04 g látky Aliquat 336 (0,01 molu, 5 %

mol.) v 300 ml hexanu. Pokud se nepřidá přenosový katalyzátor, žádná reakce neprobíhá. Směs se 6 hodin míchá pod zpětným chladičem ochladí se na teplotu místnosti a pevná látka se odfiltruje. Filtrační koláč se dvakrát promyje 100 ml vody a vysuší za vakua (100 °C přes noc). Získá se 52,32 g 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů (94 procent). UV (N/10 HCl) $\lambda_{\max}$ = 264, E% = 535, LC obsah 9-isomeru = 69,9 % hmot., UV obsah 3-isomeru = 25,0 % hmot.

Čištění surových 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů

30 g látky získané shora uvedeným způsobem se přidá do 60 ml horké kyseliny octové (65 °C). Teplota se zvýší na 100 °C, přičemž se všechna látka rozpustí. Horký roztok v kyselině octové se přefiltruje přes předehřátou nálevkou se skleněnou fritou a filtrát se během 10 minut přikape k 240 ml dobře míchané vody o teplotě -95 °C (když se voda přidá k roztoku kyseliny octové, vznikne acetát produktu ve formě vláknité látky podobající se bavlně). Když se roztok zchladne na 37 °C, většina produktu se vysráží. Produkt se odfiltruje, jednou promyje 25 ml směsí kyseliny octové a vody (1 : 4) dvakrát 25 ml vody a vysuší se za vakua (95 °C, 6 hodin). Získá se 20,83 g 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu (69,5 %). UV obsah 3-isomeru = 3,0 % hmot., LC obsah 9-isomeru = 89,0 % hmot.

Příklad 2

Způsob alkylace adeninu α ,2-dichlor-6-fluortoluen v přítomnosti látky Aliquat 336 v acetonu (reakční směs pevná látka-kapalina)

Do 250 ml baňky s kulatým dnem se postupně přidá 100 ml acetonu, 6,95 g adeninu (čistota 97 %, 50 mmolů) a 4,0 g roztoku hydroxidu sodného (koncentrace 50 %, 50 mmolů) a suspenze se 1,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. K suspenzi se přidá roztok 9,8 g α ,2-dichlor-6-fluortoluenu (91,4 % čistota, 50 mmolů) a 1,25 g látky Aliquat 336 (2,6 mmolu, 5 % mol.) v 10 ml acetonu a směs se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem za rychlého míchání. (V nepřítomnosti přenosového katalyzátoru probíhá reakce asi 5 krát pomaleji). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a pevný podíl se odfiltruje. Pevný podíl se promyje dvakrát 15 ml acetonu a pak se extrahuje 15 minut 50 ml 0,1 N hydroxidu sodného, (tím se odstraní jakýkoli nezreagovaný adenin a chlorid sodný vzniklý při alkylaci.) Pevná látka se odfiltruje, dvakrát promyje 20 ml vody a za vakua vysuší (100 °C, 4,5 hodin). Získá se 13,12 g 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů (94,4 %). UV (N/10 HCl) $\lambda_{\max}$ = 262, E% = 534, LC obsah 9-isomeru = 77,4 % hmot., UV obsah 3-isomeru = 20,4 % hmot.

Čištění

10 g látky získané shora uvedeným způsobem se přidá do 18 ml horké ledové kyseliny octové (asi 60 °C). Směs se zahřívá na 110 °C (roztok vznikne mezi 60 až 90 °C), pak se přefiltruje a filtrát se během 5 minut přidá k horké vodě (95 °C). Během přidávání se horká voda rychle míchá. (Další 2 ml kyseliny octové byly použity jako promývací kapalina.) Když teplota klesne na 37 °C, suspendovaná pevná látka se odfiltruje, promyje jednou 10 ml směsí voda: kyselina octová 4 : 1 a dvakrát 15 ml vody. Po vakuovém vysušení (6 hodin při 100 °C) se získá 7,64 g 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, 76,4 procent. UV (N/10 HCl) $\lambda_{\max}$ = 260, E% = 570, DSC = 0,5 mol. nečistot (5000 ppm), bod tání (nekorigovaný) = 244,5 až 246 °C, chromatografie v tenké vrstvě (TLC) na silikagelu v CHCl_3 : MeOH (10 : 1) vykazuje jednu menší nečistotu při R_f = 0,57 a hlavní skvrnu při R_f = 0,86.

Příklad 3

Způsob alkylace hydrátu sodné soli adeninu α ,2-dichlor-6-fluortoluenem v přítomnosti látky Aliquat 336 v hexamethylfosforamidu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Stupeň 1:

Hydrát sodné soli adeninu se účelně připraví tak, že se rozpustí 1 mol adeninu ve 400 ml 2,5 M hydroxidu sodného (1,0 mol). Roztok se zkoncentruje v rotační odparce za vakua při teplotě parní lázně až do přesycenosti. Pak se roztok nalije na skleněnou misku, a když adeninát sodný vykristaluje vysuší se za vakua přes noc při 75 °C. Vysušená látka se rozele na ophyblivý prášek, KF = 8,3 %, ekvivalentní hmotnost (HClO_4) = 85,4 (molekulová hmotnost 170,8), (titracemi HCl se zjistí hodnota 172 až 173).

Stupeň 2:

Alkylace

Do 100 ml baňky se předloží 50 ml hexamethylfosforamidu (HMPA) (bez speciálního předsušení) a 8,55 g (50 mmolů) hydrátu adeninátu sodného (přípraveného způsobem popsaným v příkladě 3, stupeň 1). Když se všechny adeninát sodný rovnoměrně suspenduje, přidá se během 10 až 15 minut, 9,9 g α ,2-dichlor-6-fluortoluenu (čistota 92,3 procent) 50 mmolů + 2 %. Reakční směs se míchá přes noc (pro úplnou konverzi postačují 4 hodiny) a pak se pomalu (během 3 minut) vlije do rychle míchané vody (100 ml). Po asi 5 minutách je pH = 7,9. Pro odstranění nezreagovaného adeninu se k suspenzi přidá roztok hydroxidu sodného 0,6 gramu (konc. 50 %, 7,5 molu). Po patnácti-

minutovém míchání se suspendovaná pevná látka odfiltruje, promyje dvakrát 25 ml vody a za vakua vysuší (4 hodiny při 75 °C). Získá se 13,29 g 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů (95,8 %). UV obsah 3-isomeru = 11,7 % hmot., LC obsah 9-isomeru = 84,8 % hmot.

Stupeň 3:

Čištění

10 g takto získané látky se rozpustí ve 14 ml kyseliny octové o teplotě 95 °C. Roztok se za horka přefiltruje a filtrát se přikape během několika minut do 80 ml vody o teplotě 95 °C. Během přidávání se horká voda rychle míchá. (Dalších 2 ml horké kyseliny octové bylo použito pro spláchnutí všech zbytků látky do horké vody. Po ochlazení na 37 °C se suspendovaná pevná látka odfiltruje, jednou promyje 10 ml směsi kyselina octová — voda (1 : 5), dvakrát 10 ml vody a vysuší za vakua (přes noc při 75 °C). Získá se 8,45 g 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu (84,5 %). TLC na silikagelu v CHCl_3 : MeOH (10 : 1) vykazuje jednu skvrnu, teplota tání 243 až 245 °C, DSC = 0,8 % mol. nečistot, UV (N/10 HCl) λ_{max} = 259, E% = 562, UV obsah 3-isomeru = < 2 % hmot.

Příklad 4

Způsob alkylace hydrátu sodné soli adeninu α ,2-dichlor-6-fluortoluenem v přítomnosti látky Aliquat 336 v acetonu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Do 250 ml baňky s kulatým dnem se postupně přidá 100 ml acetonu a 8,54 g hydrátu sodné soli adeninu (50 mmolů, přípravného způsobem popsaným v příkladu 3, stupeň 1). K suspenzi se přidá roztok 9,8 gramu α ,2-dichlor-6-fluortoluenem (čistota 91,4 %, 50 mmolů) a 1,25 g látky Aliquat 336 (2,5 mmolů, 5 % mol.) v 10 ml acetonu a směs se za rychlého míchání vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochla-

dí na teplotu místnosti, pevná látka se odfiltruje, dvakrát promyje 15 ml acetonu a pak 15 minut extrahuje, 50 mililitrů 0,1 N roztoku hydroxidu sodného (tím se odstraní jakýkoli nezreagovaný adenin a chlorid sodný vzniklý během alkylace). Pevné podíly se odfiltrují, promyjí dvakrát 20 ml vody a za vakua vysuší (100 °C, 4,5 hodin). Získá se 13,2 g 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů (95 %). UV (N/10 HCl) λ_{max} = 262, E% = 534, LC obsah 9-isomeru = 83, % hmot., UV obsah 3-isomeru = 16 % hmot.

Příklad 5

Způsob alkylace hydrátu draselné soli adeninu α ,2-dichlor-6-fluortoluenem v přítomnosti látky Aliquat 336 v acetonu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 4, s tím rozdílem, že se místo sodné soli adeninu použije ekvivalentního množství draselné soli adeninu. Adeninát draselný použitý jako výchozí látka se připraví způsobem popsaným v příkladě 3 stupeň 1, s tím rozdílem, že se místo hydroxidu sodného použije ekvivalentního množství hydroxidu draselného.

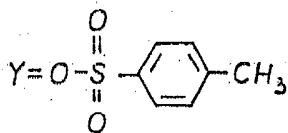
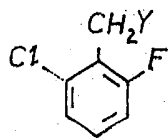
Výtěžek 2-chlor-6-fluorbenzylovaných adeninů je 94 %. LC obsah 9-isomeru je 82 % hmot., UV obsah 3-isomeru = 18 % hmot.

Příklad 6

Způsob alkylace hydrátu sodné soli adeninu α -(Y)-2-chlor-6-fluortoluenem v přítomnosti Aliquatu 336 v acetonu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 4 s tou výjimkou, že se místo α ,2-dichlor-6-fluortoluenem použije ekvivalentního množství α -(Y)-2-chlor-6-fluortoluenem, kde Y má význam uvedený v následující tabulce I

Tabulka I

Výtěžek 2-chlor-6-fluorbenzyl-
lovaných adeninůPoměr 9-isomeru
k 3-isomeru

85 %

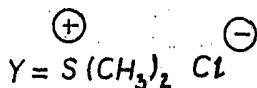
2 : 1

(tosyl)

Y = I

85 %

7 : 3



31 %

3 : 1

Y = Br

85 %

4 : 1

* V některých případech se získá malé množství (až do 10 %) jiných produktů, pravděpodobně jiných isomerů (1-isomeru a 7-isomeru).

Příklad 7

Způsob alkylace hydrátu sodné soli adeninu α ,2,6-trichlortoluenem v přítomnosti Aliquat 336 v acetonu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Do 250 ml baňky s kulatým dnem se postupně přidá 100 ml acetonu a 8,54 g hydrátu sodné soli adeninu (50 mmolů, připraveného způsobem popsaným v příkladu 3, stupeň 1). K suspenzi se přidá roztok 10 g α ,2,6-trichlortoluen (čistota 98 %, 50 mmolů) a 1,25 g látky Aliquat 336 (2,5 mmolu, 5 % mol.) v 10 ml acetonu a směs se za rychlého míchání vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se odfiltruje, dvakrát promyje 15 ml acetonu a pak 15 minut extrahuje 50 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného (tím se odstraní jakýkoli nezreagovaný adenin a chlorid sodný vzniklý během alkylace). Pevné podíly se odfiltrují, promyjí dvakrát 20 ml vody a za vakua vysuší (100 stupni Celsia, 4,5 hodin). Získá se 13,8 g 2,6-dichlorbenzyllovaných adeninů (94 %). UV [N/10 HCl] $\lambda_{\max} = 262$, E% = 494, LC obsah 9-isomeru = 81 % hmot., UV obsah 3-isomeru = 17 % hmot.

Příklad 8

Způsob alkylace hydrátu sodné soli adeninu α ,2,6-trichlortoluenem v přítomnosti Aliquat 336 v toluenu (reakční směs pevná látka — kapalina)

Do 250 ml baňky s kulatým dnem se postupně přidá 100 ml toluenu a 8,54 g hydrátu

sodné soli adeninu (50 mmolů, připraveného způsobem popsaným v příkladu 3, stupeň 1). K suspenzi se přidá roztok 10 g α ,2,6-trichlortoluen (čistota 98 %, 50 mmolů) a 1,25 g látky Aliquat 336 (2,5 mmolu, 5 % mol.) v 10 ml toluenu a směs se za rychlého míchání vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se odfiltruje, dvakrát promyje 15 ml toluenu a pak 15 minut extrahuje 50 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného (tím se odstraní jakýkoli nezreagovaný adenin a chlorid sodný vzniklý během alkylace). Pevné podíly se odfiltrují, promyjí dvakrát 20 ml vody a za vakua vysuší (100 stupni Celsia, 4,5 hodin). Získá se 10,2 g 2,6-dichlorbenzyllovaných adeninů (76 %). UV [N/10 HCl] $\lambda_{\max} = 262$, E% = 498, LC obsah 9-isomeru = 80 % hmot., UV obsah 3-isomeru = 20 % hmot.

Příklad 9

Jednostupňové čištění 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu působením kyseliny sírové.

K míchané suspenzi surových 2-chlor-6-fluorbenzyllovaných adeninů (2,0 g, hmotnostní poměr 9-/3-/7-isomer = 79,7/17,8/1,2 stanovený LC) v xylenu (4 ml) se přikape koncentrovaná kyselina sírová (96 %, 4 ml) při teplotě místnosti. Směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti a pak dalších 10 minut při 80 °C. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se směs vlije do ledové vody (25 ml) obsahující xylenu (10 ml). Výsledná směs se převede do dělicí nálevky s parním pláštěm a zahřívá se na 85 °C, aby se sraženina znovu rozpustila. Vodná vrstva se oddělí a zalkalizuje přidávkou koncentrovaného hydroxidu amonného. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a promyje horkou vodou (2 × 10 ml). Získá se 1,53 g (95,6 %, vzta-

ženo na 9-isomer a původní směsí. LC obsah 9-isomeru 100,07 % hmot., 3-isomer není detegovatelný (< 100 ppm) 7-isomer asi 0,8 %.

Příklad 10

Dvoustupňové čištění surového 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu extrakcí zředěnou kyselinou dusičnou a zpracováním kyselinou sírovou

Stupeň A:

Extrakce zředěnou kyselinou dusičnou

Suspenze 40,0 g (0,144 molu) surových 2-chlor-6-fluorbenzyladeninů (hmotnostní poměr isomerů stanovený LC 9-/3-isomer: 79,1/19,3), což odpovídá 31,64 g 9-isomeru a 7,72 g 3-isomeru, ve 440 ml vody obsahující 19,0 ml (0,0285 molu) 1,5 N kyseliny dusičné se za intenzivního míchání 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Směs se za horka přefiltruje do předehřáté děličky, promyje se horkou vodou (3 × 50 ml, dojde k vysrážení), koncentrovaným hydroxidem amonným (2 × 25 ml) a horkou vodou (3 × 50 ml). Produkt se odsaje a zvlhlý produkt se za vakua vysuší při 65 až 70 °C přes noc. Získá se 31,67 g (tj. 97,1 % výtěžek) 9-isomeru obohacených 2-chlor-6-fluorbenzyladeninů. Výtěžek je vztažen na 9-isomer, který byl na počátku k dispozici a je opraven s ohledem na čistotu. LC obsah 9-isomeru 97,2 % hmot. a 3-isomeru 3,0 % hmot.

Stupeň B:

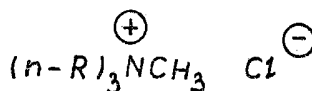
Dealkylace 3-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu kyselinou sírovou

K intenzivně míchané suspenzi 50,0 gramu (0,18 molu) 9-isomerem obohacených 2-chlor-6-fluorbenzyladeninů [hmotnostní poměr 9-/3-isomeru = 96,8/3,2 (LC stanovení)], což odpovídá 48,9 g 9-isomeru a 1,6 g 3-isomeru ve 100 ml toluenu (kvality čistý) se přikape 100 ml koncentrované kyseliny sírové (koncentrace 96,02 %), přičemž teplota se udržuje podle potřeby chlazením směsí ledu a vody na 50 až 60 °C. Směs se za míchání zahřívá na 50 až 60 °C po dobu 18 hodin (všechna pevná látka se rozpustí v kyselině za vzniku dvoufázového systému). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije se do směsí ledu a vody (300 ml), přičemž se produkt vysráží ve formě síranu. Směs se převede do děličky s parním pláštěm, promyje se horkou vodou a zahřeje na 80 až 85 °C, aby se sraženina znovu rozpustila a aby došlo k rozdělení vodné a toluenové vrstvy. Vodná vrstva (650 ml) se oddělí a promyje 50 ml horkého toluenu, za použití stejného zařízení. Vodná vrstva se stále za tepla zalkalizuje (pH 10) opatrným přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného. Vysrážená pevná bílá látka se nechá za míchání 1 hodinu stárnout a ještě za tepla se oddělí. Produkt se promyje horkou vodou (3 × 100 ml) a 50% vodným methanolem (2 × 100 ml) a pak se odsaje. Vlhký odsátý produkt se vysuší za vakua při 70 °C přes noc. Získá se čistý 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin. Výtěžek je 47,8 g (98,8 % vztaženo na dostupný 9-isomer), teplota tání 247 až 248 °C, TLC na silikagelu v CHCl₃ : MeOH (9 : 1). Vykazuje v podstatě jedinou skvrnu R_f = 0,48. Nezjistí se žádný polymer nebo jiná nečistota. LC obsah 9-isomeru = 100,68 % hmot., 3-isomeru se nezjistí. Celkový výtěžek je 95,6 procent hmotnostních.

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob přípravy směsi isomerů 2,6-dihalo-benzyladeninů, ve které tvoří alespoň 70 % hmot. 9-(2-dihalo-benzyl)adenin, alkylací soli adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin 2,6-dihalo-benzylhalogenidem s následnou případnou izolací 9-(2,6-dihalo-benzyl)adeninu z isomerické směsi, vyznačený tím, že se alkylace provádí ve dvoufázovém systému pevná látka — kapalina nebo kapalina — kapalina, kde:

a) dvoufázový systém pevná látka — kapalina obsahuje pevnou fázi tvořenou soli adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin a kapalnou fází tvořenou roztokem 2,6-dihalo-benzylhalogenidu a oniové soli, jako katalyzátoru pro přenos z fáze do fáze obecného vzorce

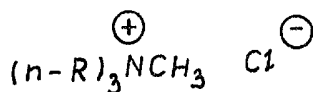


kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle mísitelném s vodou nebo v rozpouštědle nemísitelném s vodou, přičemž rozpouštědlo mísitelné s vodou, obsahuje popřípadě až 5 molů vody na mol soli adeninu,

b) dvoufázový systém kapalina — kapalina obsahuje jednu kapalnou fázi tvořenou vodným roztokem soli adeninu s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin a dru-

hou kapalnou fází tvořenou roztokem 2,6-dihalogenbenzylhalogenidu a oniové soli, jako katalyzátoru pro přenos z fáze do fáze obecného vzorce

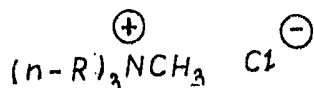


kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, načež se 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adenin popřípadě izoluje z isomerické směsi selektivní trans-alkylací 3-(2,6-dihalogenbenzyladeninu) v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých aryllové skupiny obsahují 6 až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naftalen a trifenylofosfin.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu směsi isomerů (2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu nebo (2,6-dichlorbenzyl)adeninu, ve které tvoří 70 % hmot. 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin nebo 9-(2,6-dichlorbenzyl)adenin, alkylací soli adeninu s kovem alkalických zemin 2-fluor-6-chlorbenzoylhalogenidem nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidem s následující případnou izolací příslušného 9-isomeru z isomerické směsi, vyznačený tím, že se alkylace provádí ve dvoufázovém systému pevná látka — kapalina nebo kapalina — kapalina, přičemž:

a) dvoufázový systém pevná látka — kapalina obsahuje pevnou fázi tvořenou solí adeninu a kovu alkalických zemin a kapalnou fází tvořenou roztokem 2-chlor-6-fluorbenzylhalogenidu nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru obecného vzorce

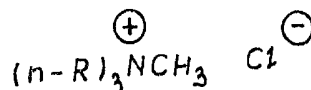


kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, zvoleném ze skupiny zahrnující aceton, acetonitril a hexamethylfosforamid, přičemž rozpouštědlo mísitelné s vodou popřípadě obsahuje až 5 molů vody na mol soli adeninu nebo v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, zvoleném ze skupiny zahrnující hexan, benzen, toluen,

methylenchlorid, chloroform a petrolether,

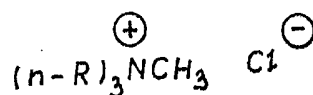
b) dvoufázový systém kapalina — kapalina obsahuje jako jednu kapalnou fázi vodný roztok soli adeninu a kovu alkalických zemin a jako druhou kapalnou fází roztok 2-chlor-6-fluorbenzylhalogenidu nebo 2,6-dichlorbenzylhalogenidu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, který má strukturu odpovídající obecnému vzorci



kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v aprotickém organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou zvoleném ze skupiny zahrnující hexan, benzen, toluen, methylenchlorid, chloroform a petrolether, načež se 9-isomer popřípadě izoluje z isomerické směsi selektivní transalkylací 3-isomeru v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých aryllové skupiny obsahují 6 až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naftalen a trifenylofosfin.

3. Způsob podle bodu 1, pro přípravu směsi isomerů (2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, ve které alespoň 70 % hmot. tvoří 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin alkylací adeninátu sodného 2-chlor-6-fluorbenzylchloridem s následující případnou izolací příslušného 9-isomeru z isomerické směsi, vyznačený tím, že se alkylace provádí ve dvoufázovém systému pevná látka — kapalina, který obsahuje pevnou fázi tvořenou sodnou solí adeninu a kapalnou fází tvořenou acetonovým roztokem 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, obecného vzorce

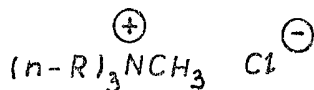


kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, přičemž acetonový roztok popřípadě obsahuje až 5 molů vody na mol adeninátu sodného, načež se 9-isomer popřípadě izoluje z isomerické směsi selektivní transalkylací 3-isomeru v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých aryllové skupiny obsahují 6

až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naftalen a trifenyfosfin.

4. Způsob podle bodu 1, pro přípravu směsi isomerů (2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, ve které alespoň 70 % hmot. tvoří 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adenin alkylací adeninátu sodného 2-chlor-6-fluorbenzylchloridem s následující případnou izolací příslušného 9-isomeru z isomerické směsi, vyznačený tím, že se alkylace provádí ve dvoufázovém systému kapalina — kapalina, který obsahuje jako jednu kapalnou fázi vodný roztok adeninátu sodného a jako druhou fázi roztok 2-chlor-6-fluorbenzylchloridu a kvartérní amoniové soli, jako přenosového katalyzátoru, který má strukturu odpovídající obecnému vzorci



kde

R je n-alkyl obsahující 8 až 12 atomů uhlíku, v hexanu, načež se 9-isomer popřípadě izoluje z isomerické směsi selektivní transalkylací 3-isomeru v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých arylové skupiny obsahují 6 až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naftalen a trifenyfosfin.

5. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, který neobsahuje 3-isomer, vyznačený tím, že se získaná alkylační směs podrobí transalkylaci v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a toluenu nebo směsných xylenů, jako látky vázající karbeniové ionty.

6. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, který neobsahuje 3-isomer, vyznačený tím, že se získá

ná alkylační směs podrobí transalkylaci v přítomnosti přebytku koncentrované kyseliny sírové a přebytku toluenu nebo směsných xylenů, přičemž transalkylace se provádí při teplotě od teploty místnosti do 90 °C po dobu 2 až 36 hodin.

7. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 9-(2,6-dihalogenbenzyl)adeninů, které neobsahují 3-isomer, vyznačený tím, že se po alkylaci

a) alkylační směs podrobí extrakci zředěnou minerální kyselinou a pak

b) transalkylaci v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a látky vázající karbeniové ionty zvolené ze skupiny zahrnující dialkylsulfidy, ve kterých alkylové skupiny obsahují po 1 až 5 atomech uhlíku, diarylsulfidy, ve kterých arylové skupiny obsahují 6 až 18 atomů uhlíku, benzen, toluen, xylen, směsi xylenů, mesitylen, alkoxybenzen, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, thiofen, jodbenzen, naftalen a trifenyfosfin.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že se jako minerální kyseliny použije zředěné kyseliny dusičné, chlorovodíkové nebo fosforečné.

9. Způsob podle bodů 7 a 8, pro přípravu 9-(2-chlor-6-fluorbenzyl)adeninu, který neobsahuje 3-isomer, vyznačený tím, že se

a) provede extrakce alkylační směsi zředěnou kyselinou dusičnou a pak

b) transalkylace v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a toluenu nebo směsného xyleny, jako látky vázající karbeniové ionty.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačený tím, že se

a) provede extrakce alkylační směsi zředěným roztokem kyseliny dusičné obsahující ekvimolární množství kyseliny vzhledem k 3-isomeru, přičemž extrakce se provádí při teplotě místnosti od teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem, za intenzivního míchání a

b) transalkylace v přítomnosti přebytku koncentrované kyseliny sírové a přebytku toluenu nebo směsných xylenů, přičemž transalkylace se provádí při teplotě od teploty místnosti do 90 °C po dobu 2 až 36 hodin.