

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3901-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08. 09. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/467273**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB95/02151**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/39367**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 B 61/02
C 07 D 519/00
A 61 K 49/00

(71) Přihlášovatel:

NYCOMED IMAGING A/S, Oslo, NO;

(72) Původce:

Andersson Sven, Malmö, SE;

Rydbeck Anna, Malmö, SE;

Servin Rolf, Malmö, SE;

Wistrand Lars Goran, Malmö, SE;

Radner Finn, Malmö, SE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

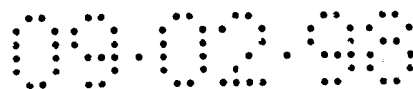
(54) Název přihlášky vynálezu:

Volné radikály a kontrastní prostředek

(57) Anotace:

Podstatou řešení jsou volné radikály obecného vzorce $\cdot C/Ar^1/3$, kde Ar^1 představuje aromatickou skupinu, případně substituovanou substituenty uvedenými v popisu vynálezu. Tato skupina nových volných radikálů se třemi arylovými skupinami je vhodná pro zvýšení signálů při magnetické rezonanci. Uvedené látky je tedy možno použít ve formě kontrastních prostředků, které zlepšují zobrazování pomocí magnetické rezonance.

CZ 3901-97 A3



- 1 -

Volné radikály a kontrastní prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká skupiny nových volných radikálů se třemi arylovými skupinami a jejich použití jako kontrastních činidel při zobrazování pomocí magnetické resonance. Radikály a jejich prekursory neradikálové povahy je tedy možno použít pro výrobu kontrastních prostředků.

Dosavadní stav techniky

Zobrazování pomocí magnetické resonance se v poslední době stále více využívá vzhledem k tomu, že běží o neinvazivní postup, který neklade nároky na nemocného a nevystavuje ho škodlivému záření, jako tomu je v případě rtg diagnostiky nebo při použití běžné radiografie.

Uvedený postup má však prozatím vážné nevýhody. Jde například o náklady na zařízení, o poměrně dlouhou dobu zobrazování pro dosažení dostatečně kontrastního obrazu a vůbec o problém dosažení dostatečného kontrastu mezi těmi typy tkání, jejichž parametry jsou velmi blízké.

Náklady na výrobu a provoz příslušného zařízení jsou úzce spojeny s požadovanou silou magnetického pole, jíž má být pomocí primárního magnetu v zařízení dosaženo, aby tak bylo možno získat za přijatelnou dobu dostatečně kontrastní obrazy vyšetřovaných tkání.

Obrazy se při magnetické resonanci vytvářejí manipulací se signály ze vzorku, například lidského nebo živočišného těla, uloženého do magnetického pole a vystaveného pulsům záření o určité frekvenci (typicky radiové frekvenci RF),

frekvence se volí tak, aby došlo k vybuzení přechodů magnetické resonance ve zvolených jádrech, jejichž spin je odlišný od nuly (tato jádra se nazývají "zobrazovací jádra", jde obvykle o protony vody v tělesných tekutinách).

Amplituda indukovaných signálů magnetické resonance závisí na různých faktorech, například na síle magnetického pole ve vzorku, na teplotě vzorku, na hustotě zobrazovacích jader ve vzorku, na isotopické povaze a chemické povaze okolí zobrazovacích jader a také na místní nehomogenitě magnetického pole, tak jak se jeví při zobrazení pomocí zobrazovacích jader.

Pro zlepšení kvality obrazů, získaných uvedeným způsobem byla navržena řada postupů. Bylo například navrhováno zvýšit amplitudu signálu magnetické resonance nebo zvětšit rozdíl mezi amplitudou signálu magnetické resonance u tkáň odlišného typu.

Zobrazovací parametry (hustota jader T_1 a T_2) pro příslušné tkáně je možno měnit a byla navržena řada postupů pro uskutečnění těchto změn při podávání kontrastních prostředků nemocným, tyto postupy byly uvedeny například v patentových spisech US-A 4 647 447 (Gries/Schering), US-A 4 925 652 (Gries/Schering) a US-A 4 063 715 (Jacobsen/Nycomed). V případě, že kontrastní prostředky pro toto zobrazení jsou paramagnetické, vyvolávají významné snížení hodnoty T_1 pro protony vody v oblastech, do nichž jsou podány nebo v nichž se koncentrují. V případě, že jde o ferromagnetické nebo superparamagnetické látky, jak je navrhováno například podle Jacobsena, dojde k významnému snížení hodnoty T_2 pro protony vody. V obou případech dojde ke zvýraznění pozitivního nebo negativního kontrastu při zobrazování magnetickou resonancí v uvedených oblastech.

Zvýšení kontrastu, které je dosažitelné těmito látkami při běžném provádění magnetické resonance, je poměrně omezené a obvykle není dostatečné ke snížení doby zobrazování nebo pro možnost snížení síly pole primárního magnetu.

Využití tak zvaného Overhauserova efektu, to znamená dynamické nukleární polarizace, spočívající v přechodných změnách spinu pro zvýšení rozdílu mezi základním a excitovaným stavem spinu zobrazovacích jader u paramagnetických materiálů, přítomných ve vzorku, který je zobrazován, bylo popsáno například v patentovém spisu US-A 4 984 573 (Leunbach/Nycomed Innovation).

Tato nová technika pro tvorbu obrazů vzorku pomocí magnetické resonance se označuje jako Overhauserova technika MRI, OMRI, tento postup spočívá v tom, že se vzorek nejprve podrobí prvnímu ozáření frekvencí, volenou pro excitaci přechodu spinu jader ve zvolených jádrech ve vzorku (zářením je obvykle radiová frekvence a toto záření bude dále pro jednoduchost označováno jako záření RF), mimoto se vzorek vystaví druhému ozáření s frekvencí, která se volí tak, aby došlo k excitaci přechodu spinu elektronů v závislosti na přechodu spinu jader v případě alespoň některých vybraných jader (tímto zářením je obvykle mikrovlnné záření a bude proto dále označeno jako záření MW nebo UHF), obrazy pomocí magnetické resonance jsou pak vytvářeny na základě amplifikovaných signálů magnetické resonance, které jsou vysílány vyšetřovaným vzorkem.

Paramagnetická látka, u níž může dojít k přechodu spinu elektronů (ESR), vázanému na přechod spinu zobrazovacích jader (NMR) může být přirozeně přítomna v zobrazovaném vzorku nebo může být podána jako kontrastní látka pro zobrazení pomocí OMRI.

Počet "volných radikálů s obsahem kyslíku", to znamená radikálů, v nichž nepárový elektron nebo elektrony jsou spojeny s atomem kyslíku je považován za ukazatel, vhodný pro použitelnost jako kontrastní látka při OMRI, může jít například o stálé volné radikály na bazi oxidů dusíku, chloranilsemichinonu nebo Fremyho soli podle US-A-4984573 a také o deuterované stálé volné radikály, zvláště stálé volné radikály na bazi deuterovaných oxidů dusíku podle mezinárodní patentové přihlášky WO-A 90/00904.

Tyto radikály však dosud nejsou pro vedené použití zcela uspokojivé vzhledem k tomu, že při jejich použití se vyskytují problémy se stálostí, toxicitou a také nedostatečnou vazbou přechodů spinu elektronů a spinu jader.

V mezinárodní patentové přihlášce WO-A-91/12024 (Nycomed Innovation AB) se pro uvedené použití navrhuje stálé uhlíkové volné radikály, to znamená radikály, v nichž je nepárový elektron nebo v nichž jsou nepárové elektrony především spojeny s uhlíkovými atomy, zejména jde o triarylmethylové radikály.

Nyní bylo zjištěno, že určitá skupina nových triarylmethylových radikálů má některé výhodné vlastnosti, které umožňují použití těchto látek jako kontrastních látek při provádění OMRI.

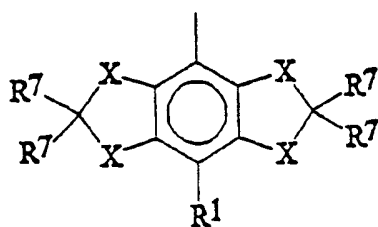
Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří volné radikály obecného vzorce I

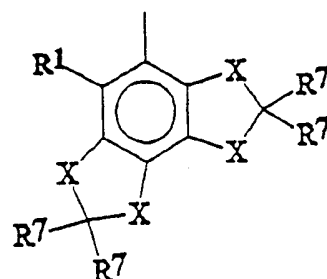


kde

Ar^1 stejné nebo různé znamenají aromatickou skupinu, popřípadě substituovanou, s výhodou 5 až 7-členný uhlíkový nebo heterocyklický aromatický kruh, popřípadě substituovaný a popřípadě nesoucí alespoň jeden kondenzovaný uhlíkový nebo heterocyklický kruh, s výhodou benzylový kruh, přičemž nejméně jedna ze skupin Ar^1 znamená skupinu Ar^3 vzorce



nebo



kde

X stejné nebo různé znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu CO nebo S(O)_n , kde n znamená celé číslo 1 až 3, za předpokladu, že nejméně jedna ze skupin X znamená atom síry nebo skupinu S(O)_n ,

R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin $-\text{M}$, $-\text{XM}$, $-\text{X-Ar}^2$ nebo $-\text{Ar}^2$, kde M znamená skupinu, umožňující rozpustnost ve vodě a Ar^2 znamená 5 až 10-členný aromatický kruh, popřípadě substituovaný skupinou M a

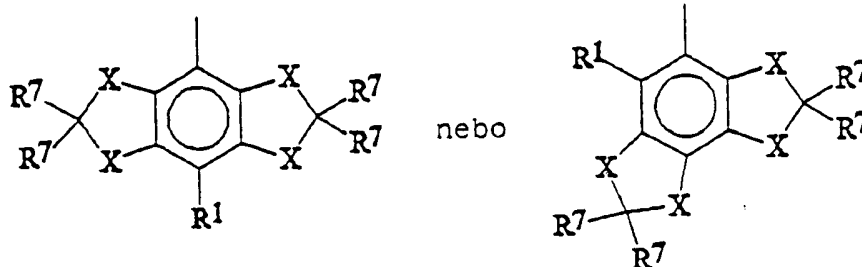
R^7 stejné nebo různé znamená atom vodíku nebo uhlovodíkovou skupinu, jako alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl nebo karbamoyl nebo skupinu M nebo mohou dvě skupiny R^7 tvořit s atomem, na nějž jsou vázány karbonylovou skupinu nebo 5 až 8-člennou cykloalkylidenovou, mono- nebo dioxacykloalkylidenovou, mono- nebo diazacykloalkylidenovou nebo mono- nebo

dithiacykloalkylidenovou skupinu, přičemž atom uhlíku, jímž je tato skupina napojena na kruh, může být nahrazen atomem křemíku (s výhodou však je v jakékoliv spirostruktuře atom, jímž je skupina vázána na kruh, vázán na nejvýše tři heteroatomy) a v případě, že R^7 má význam, odlišný od atomu vodíku, je tato skupina popřípadě substituována hydroxylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, popřípadě hydroxylovanou acyloxyskupinou, alkylovou skupinou nebo skupinou M,

jakož i perdeuterované analogy nebo soli těchto radikálů.

Případně substituovanou aromatickou skupinu Ar^1 je možno volit z aromatických skupin, které byly pro triarylmethylové radikály popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO-A-91/12024.

Ve strukturách obecného vzorce I, v nichž všechny skupiny Ar^1 neznamenaají skupiny Ar^3 , znamenaají skupiny Ar^1 , odlišné od skupin Ar^3 , skupiny Ar^1 obecného vzorce

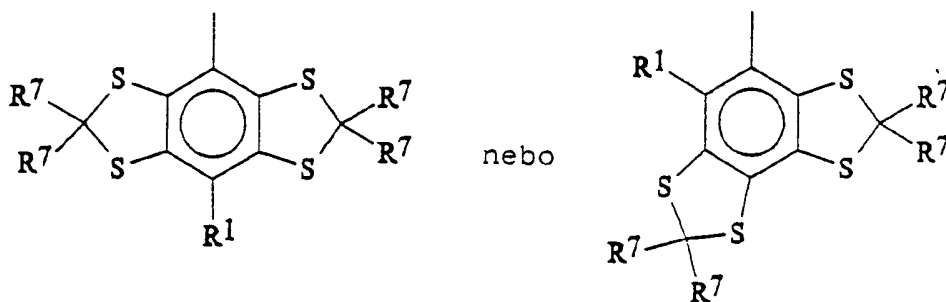


kde X, R^1 a R^7 mají svrchu uvedený význam za předpokladu, že nejméně jedna skupina X znamená atom síry nebo $S(O)_n$.

V těchto výhodných skupinách $Ar^{1'}$ znamená X s výhodou atom kyslíku a R^7 znamená atom vodíku nebo případně hydroxylovanou alkylovou skupinu, s výhodou methyl.

Výhodnými radikálovými strukturami obecného vzorce I jsou ty struktury, v nichž každá ze skupin Ar^1 znamená aromatickou skupinu, substituovanou solubilizační skupinou M a nesoucí dva kondenzované heterocyklické kruhy, obsahující síru a substituované nejméně jednou, s výhodou dvěma solubilizačními skupinami M.

Zvláště výhodnými radikálovými strukturami jsou struktury obecného vzorce I, v nichž je možno každou ze skupin Ar^1 vyjádřit obecným vzorcem



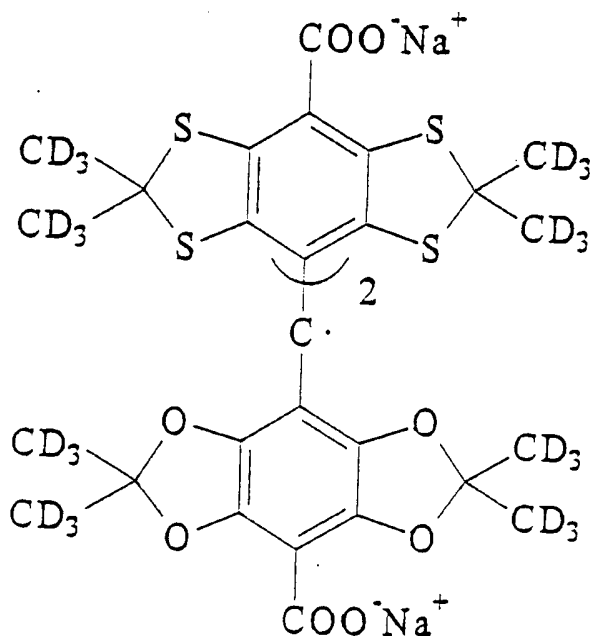
kde

R^1 znamená skupinu obecného vzorce COOR^5 nebo COOM^1 , kde R^5 a M^1 mají svrchu uvedený význam,

R^7 stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo uhlovodíkový zbytek, například alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl nebo karbamoyl a v případě, že R^7 má význam, odlišný od atomu vodíku, je skupina popřípadě substituována hydroxylovou skupinou, popřípadě alkoxylovanou nebo hydroxylovanou acyloxyskupinu nebo alkylovou skupinu a nejméně jedna skupina R^7 na každém kondenzovaném kruhu je solubilizační skupina, to znamená skupina odlišná od atomu vodíku a nesubstituovaného alkylového zbytku,

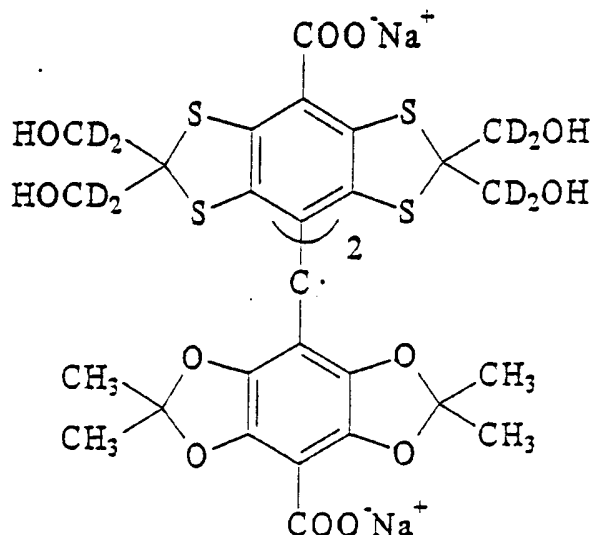
jakož i deuterované analogy, prekursorzy nebo soli těchto struktur.

Zvláště výhodné radikály obecného vzorce I podle vynálezu jsou tris(8-karboxy-2,2,6,6-tetrahydroxymethylbenzo/1,2-d:4,5-d'/bis(1,3)-dithiol-4-yl)methyl a jeho soli, například sodná sůl, dále sloučenina vzorce



bis-(8-karboxylát sodný-2,2,5,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)dithiol-4-yl)-mono-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)methyl, dále bude tento radikál označován jako perdeuterovaný trityl a

radikál vzorce



bis-(8-karboxylát sodný.2,2,6,6-tetrakis-(hydroxy-²H₂-methyl)-benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)dithiol-4-yl)-mono-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetramethylbenzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)-dioxol-4-yl)methyl, dále bude tento radikál označován jako deuterovaný hydroxytrityl.

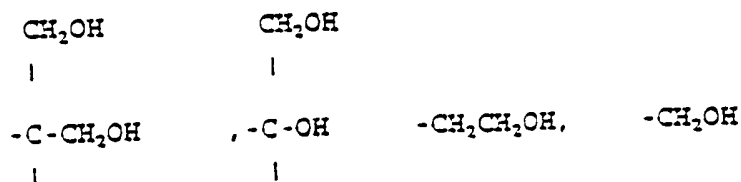
Zvláště výhodné radikálové struktury obecného vzorce I zahrnují takové radikály, v nichž nejméně jedna, s výhodou dvě a nejvýhodněji všechny tři skupiny Ar¹ znamenají skupiny Ar³ a jakékoliv zbývající skupiny Ar¹ znamenají skupiny Ar¹.

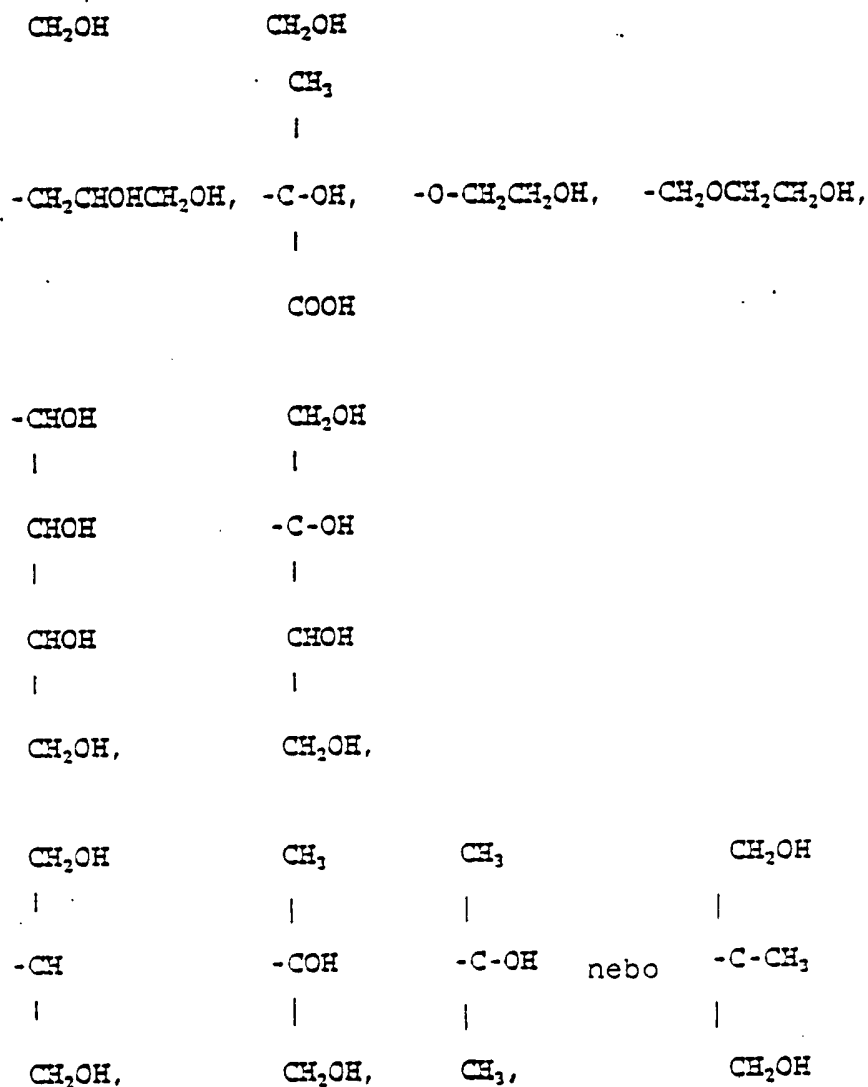
Zvláště výhodné jsou ty radikály, v nichž v každé ze skupin Ar³ nebo Ar¹ jsou oba kondenzované kruhy totožné.

V radikálech obecného vzorce I je možno jako solubilizující skupiny M použít jakékoliv solubilizační skupiny, které se běžně používají při výrobě diagnostických nebo farmaceutických prostředků. Jako zvláště výhodné solubilizační skupiny ve významu M je možno uvést popřípadě hydro-

xylované, popřípadě alkoxylované alkylové nebo oxoalkylové skupiny a skupiny R^5 , $COOR^5$, $OCOR^5$, CHO , CN , $CH_2S(O)R^5$, $CONR^5_2$, NR^5COR^5 , NR^5_2 , $SO_2NR^5_2$, OR^5 , PO_3^{2-} , SOR^5 , SO_2R^5 , SO_3M^1 , $COOM^1$, kde R^5 znamená atom vodíku nebo případně hydroxylovaný, případně aminovaný, případně alkoxylovaný, případně karboxylovaný alkyl, oxoalkyl, alkenyl nebo alkaryl a M^1 znamená jeden ekvivalent fyziologicky přijatelného kationtu, například kationtu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, amonného iontu nebo kationtu organického amínu, například megluminu, dále může skupina M znamenat skupinu $-(O(CH_2)_n)_mOR^5$, kde n je celé číslo 1 až 3 a m je celé číslo 1 až 5, dále $-CX(CHR^5)_nX$ nebo CH_2R^8 , kde R^8 znamená hydrofilní skupinu R^5 , dále SR^{10} nebo SO_2R^{10} , kde R^{10} znamená skupinu R^5 nebo alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou nejméně jednou skupinou, zvláště dvěma nebo třemi skupinami ze skupiny $COOR^5$, $OCOR^5$, CHO , CN , $CONR^5_2$, NR^5COR^5 , NR^5_2 , $SO_2NR^5_2$, OR^5 , PO_3^{2-} , SOR^5 , SO_2R^5 , SO_3M^1 , $COOM^1$ nebo $-(O(CH_2)_n)_mOR^5$.

Zvláště výhodnými solubilizačními skupinami ve významu M jsou skupiny $C(H)_{3-n}(CH_2OH)_n$, R^9 , COR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $CON(R^9)_2$, NR^9_2 , NHR^9 a $CONHR^9$, kde R^9 může znamenat hydroxylovanou alkylovou skupinu, například některou ze skupin





jakákoliv skupina R⁹, vázaná na atom síry, dusíku nebo kyslíku však s výhodou není hydroxylována na atomu uhlíku v poloze alfa,

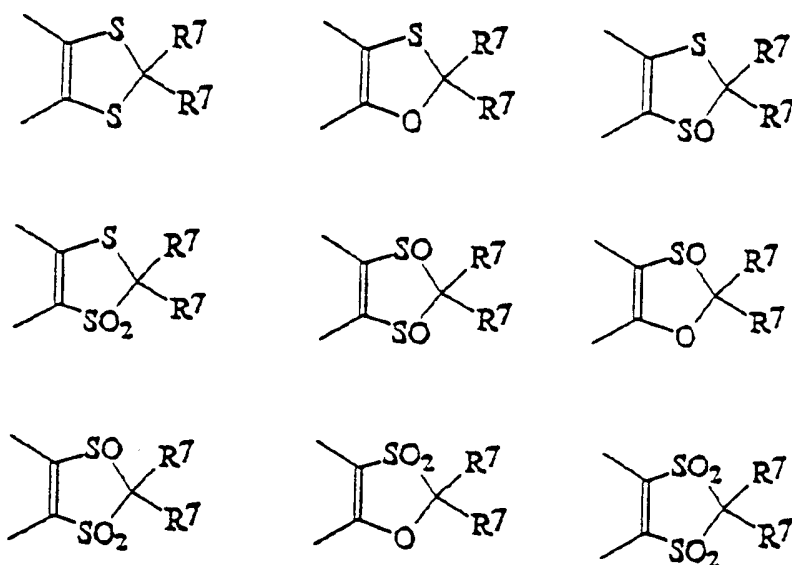
dále skupiny SO₂R¹² nebo SR¹², v nichž R¹² znamená některou ze skupin CH₂COOR¹³, CH(COOR¹³)₂, CH₂CONHR⁹, CH₂CONR⁹₂, CR⁵(COOR¹³)₂, CH(CN)CO₂R¹³, (CH₂)_nSO₃⁻M¹, (CH₂)_nCOR¹³, CH(COR⁹)CH₂COR⁹ a CH(R⁵)COR⁹, kde n, M¹ a R⁵ mají svrchu uvedený význam a R¹³ znamená atom vodíku, alkyl nebo skupinu ve významu M¹ nebo R⁹.

V radikálech obecného vzorce I s výhodou obsahuje jakákoliv alkylová nebo alkenylová skupina až 6 a zvláště až 4 atomy uhlíku. Obvykle je výhodné, aby ve všech třech arylových monomerech byly všechny monomery v triarylové struktuře totožné.

Ve skupině Ar^3 s výhodou znamená skupina ve významu X atom kyslíku nebo atom síry nebo skupinu SO_2 .

V každé skupině Ar^3 znamenají s výhodou dvě a s výhodou zvláště všechny čtyři skupiny ve významu X atomy síry nebo skupiny $S(O)_n$, zvláště výhodnými významy jsou atom síry nebo skupina SO_2 .

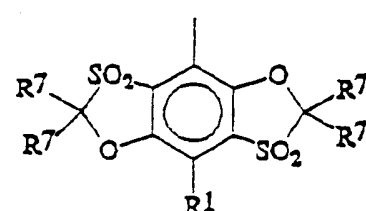
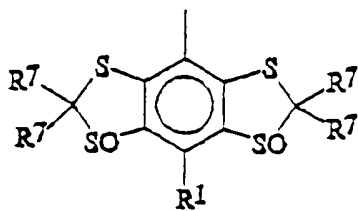
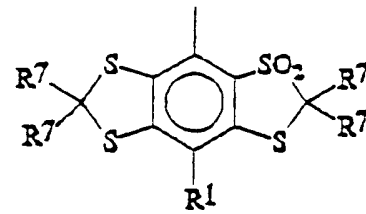
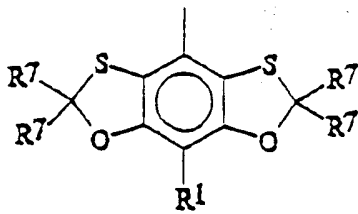
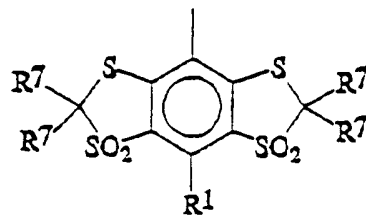
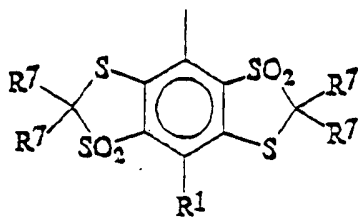
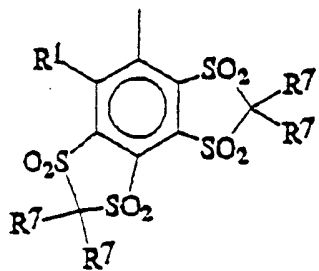
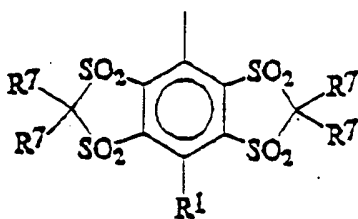
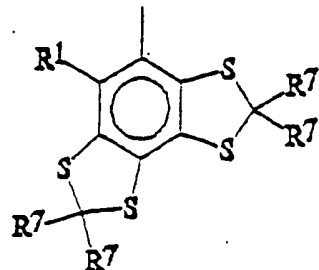
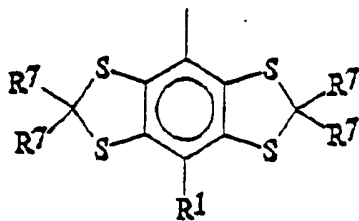
Vhodnými skupinami ve významu Ar^3 jsou tedy například takové skupiny, v nichž středový aromatický kruh nese kondenzované kruhy, které je možno vyjádřit následujícími obecnými vzorci



Jako výhodné skupiny Ar^3 je možno uvést

09.02.98

- 13 -



V rámci uvedených výhodných skupin Ar^3 znamená skupina R^7 s výhodou atom vodíku nebo alkylovou skupinu, popřípadě hydroxylovanou, s výhodou hydroxyalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, zvláště hydroxymethyl.

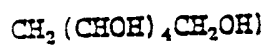
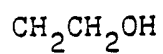
V radikálových strukturách obecného vzorce I je možno jako výhodné významy pro skupinu R^1 uvést

- H
- $\text{SCH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$
- SO_2R^2
- SR^2
- $\text{SCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
- $\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^2)_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$
- SO_2NR^2_2
- $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^2)_2$
- $\text{SO}_2-\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
- $\text{SO}_2\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
 CH_2OH
- $\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$
- $\text{SO}_2-\text{C}(\text{H})(\text{COOCH}_2\text{CH}_3)_2$
- $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$
- COOH
- CO_2Me
- CO_2Et

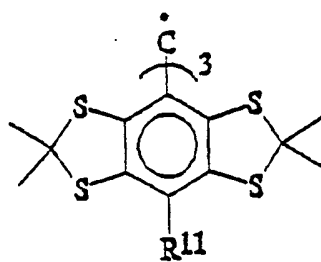
kde R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě hydroxylovaný, například některou ze skupin

09.02.98

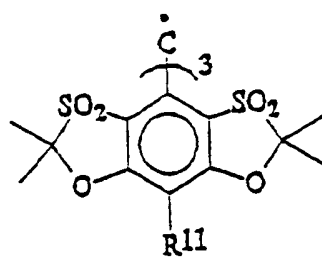
- 15 -



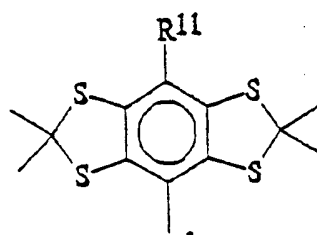
Z výhodných radikálových struktur obecného vzorce I je možno uvést zejména radikálové struktury, vyjádřené obecnými vzorci Ia, Ib, Ic a Id



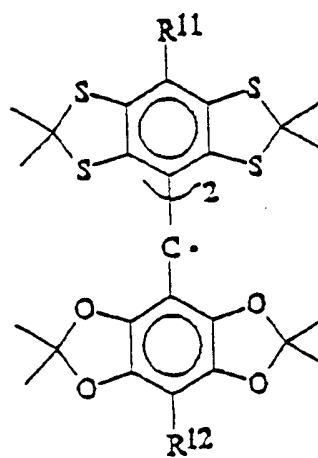
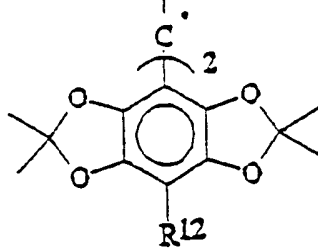
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

kde R^{11} a R^{12} se volí ze skupin, které byly svrchu uvedeny jako výhodné skupiny ve významu R^1 . S výhodou se R^{11} a R^{12} volí z následujících skupin: H , SCH_3 , $SCH_2CO_2CH_2CH_3$, SCH_2COOH , $SO_2N(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH$, SO_2NH_2 , $SO_2NCH_2CH_2OH$ a $SO_2NCH_2CHOHCH_2OH$, ve zvláště výhodných případech jsou skupiny R^{11} a R^{12} totožné.

Svrchu uvedené radikálové struktury obecného vzorce I je možno použít pro výrobu kontrastních prostředků, určených pro použití při provádění OMRI. Při vyšetřování magnetické rezonance určitého vzorku se postupuje tak, že se do vzorku aplikuje inertní volný radikál, pak se vzorek vystaví působení prvního záření s frekvencí, zvolenou tak, aby došlo k vyvolání přechodů spinu elektronů v tomto volném radikálu, vzorek se pak vystaví působení druhého záření s frekvencí, zvolenou tak, aby došlo k vyvolání přechodu spinu jader ve vybraných jádrech vzorku, načež se zaznamenávají indukční signály ze vzorku a popřípadě se z těchto zaznamenaných signálů vytvoří obraz nebo se shromáždí dynamické hodnoty.

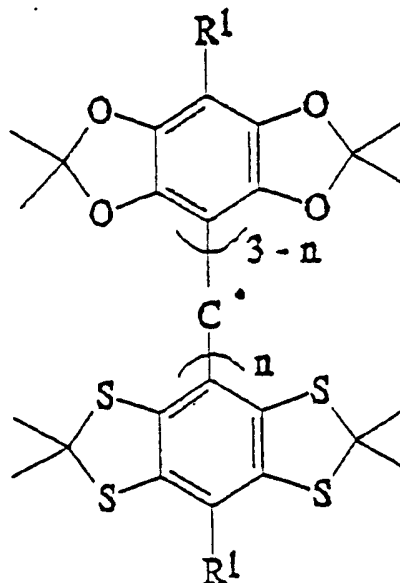
Kontrastní prostředek, určený pro zobrazování pomocí magnetické rezonance bude obsahovat radikálovou strukturu obecného vzorce I spolu s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, mimoto může takový prostředek obsahovat běžné pomocné látky.

V případě zobrazování uvedeným způsobem in vivo by měla být svrchu uvedená radikálová struktura samozřejmě přijatelná z fyziologického hlediska nebo by bylo nezbytné ji podávat ve fyziologicky přijatelné formě, například v zapouzdřené formě.

Svrchu uvedené nové radikálové struktury je tedy možno využít pro dokonalejší zobrazování pomocí magnetické rezonance. Postupuje se tak, že se do organismu člověka nebo jiného živočicha, s výhodou savce aplikuje účinné množství látky, která je schopna zvýšit signály, vznikající při magnetické rezonanci, takže vzniká obraz alespoň části organismu uvedeného subjektu. Aplikace radikálových struktur podle vynálezu znamená při zobrazování pomocí magnetické rezonance podstatné zlepšení.

Nové triarylmethylové radikály podle vynálezu mají několik podstatných výhod. Jsou poměrně velmi stálé při fyziologických hodnotách pH, mají poměrně dlouhý poločas, to znamená nejméně jednu minutu a s výhodou nejméně jednu hodinu, mimoto mají dlouhou dobu relaxace a překvapivě dobrou relaxivitu. Zvláště výhodná je skutečnost, že nové radikály podle vynálezu mají překvapivou stálost ve srovnání s příbuznými látkami, které však neobsahují skupiny Ar^3 . Stálost uvedených látek je velmi důležitá při posuzování vhodnosti radikálových struktur pro použití jako kontrastních látek při zobrazování pomocí magnetické rezonance a radikálové struktury podle vynálezu představují podstatný technický pokrok.

Například radikálové struktury obecného vzorce



kde

n znamená celé číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

R^1 znamená atom vodíku, SCH_3 , $SCH_2COOCH_2CH_3$ nebo SCH_2COOH

jsou nejméně desetkrát stálejší pro každou zvýšenou hodnotu indexu n , to znamená, že radikál, v němž $n = 3$ je nejméně 1000x stálejší než radikál, v němž $n = 0$.

Pro svrchu provedené použití jsou zvláště výhodné jako kontrastní látky při provádění OMRI ty volné radikály, které mají poměrně málo přechodu, například méně než 15 a s výhodou méně než 10 ve spektru ESR a radikály s úzkým rozmezím přechodů ESR, například až 500 mG, s výhodou méně než 150 mG, zvláště méně než 60 mG a nejvýhodněji méně než 25 mG. Pokud jde o rozmezí přechodů, jde o vnitřní rozmezí, to znamená o plnou šířku při polovině maxima v absorpčním spektru při běžných podmínkách.

Pro účinné spojení přechodů typu ESR a NMR se obvykle považuje za vhodné použití nízkého počtu přechodů typu ESR. V poslední době však bylo prokázáno, že překvapivě dobrého spojení těchto dvou jevů a tím i zlepšení signálu magnetické resonance je možno dosáhnout i při použití radikálů, u nichž je nutno předpokládat vysoký počet přechodů typu ESR.

V případě, že radikály obsahují řadu míst pro přechody typu ESR, je konstanta pro velmi jemné štěpení s výhodou velmi malá. V této souvislosti jsou výhodné zejména radikály, které mají co nejnižší počet jader se spinem, odlišným od nuly a to uložených co nejdále od paramagnetického centra.

Triarylmethylové radikály je možno vázat na další molekuly, například na lipofilní skupiny, jako mastné kyseliny s dlouhým řetězcem nebo na makromolekuly, jako polymery, bílkoviny, polysacharidy, například dextrany, polypeptidy a polyethyleniminy. Makromolekulou může být biologická molekula, specifická pro určitou tkáň, jako protilátka nebo může jít o polymer se specifickou kostrou, například o polylysin, schopný vázat řadu nezávislých radikálů, které mohou být mimoto spojeny ještě s další makromolekulou. Vazba na lipofilní molekulu nebo substituce radikálu lipofilními skupinami je zvláště vhodná vzhledem k tomu, že může zvýšit relaxivitu radikálů v některých systémech, například v krvi. Tyto lipofilní a makromolekulární deriváty radikálů obecného vzorce I a jejich solí tvoří rovněž součást řešení.

Vazba sloučenin obecného vzorce I na další molekulu může být uskutečněna běžnými postupy, například při použití karbodiimidu, směsného anhydridu podle publikace Krejcarek a další, Biochemical and Biophysical Research Communications, 77, 581, 1997, při použití cyklického anhydridu podle publikace Hnatowich a další, Science, 220, 613, 1983,

konjugací kostry polymeru podle publikace Meares a další, Anal. Biochem., 142, 68, 1984 a Schering, EP-A-331616 a také při použití spojovacích molekul podle US-A-5208326 (Klaveness/Nycomed).

Vzhledem ke svým výjimečně dobrým vlastnostem je možno nové triarylmethylové radikály podle vynálezu použít jako kontrastní látky pro provádění běžné magnetické rezonance, při provádění ESR i jako značení při zobrazování pomocí ESR nebo při magnetometrii.

Sloučeniny podle vynálezu, zvláště perdeuterované látky, například perdeuterovaný trityl a deuterovaný hydroxy-trityl jsou zvláště vhodné ke zvýšení signálu při zobrazování pomocí OMRI, a to při stanovení koncentrace kyslíku (oximetrie) nebo ke značení spinu.

Součástí řešení tedy představuje také použití radikálů obecného vzorce I podle vynálezu, zvláště perdeuterovaných materiálů, při provádění oximetrie.

Postup k provádění oximetrie se značením spinu byl popsán v publikaci Lurie a další, SMRM, 11th Annual Meeting 1992, Abstract č. 4101, oximetrie na bazi OMRI byla popsána v publikaci Grucker a další, MRM, 34, 219 - 225, 1995.

Radikály obecného vzorce I je možno připravit z jejich prekurzorů neradikálové povahy postupy, které jsou běžně užívány pro tvorbu volných radikálů. Vhodnými neradikálovými prekurzorovými sloučeninami pro toto použití jsou například triarylmethany, triarylmethylhalogenidy a triarylmethanoly a také deriváty triarylmethanolů, například ethery.

Součástí podstaty vynálezu tady tvoří způsob výroby volných radikálových sloučenin obecného vzorce I, tento postup spočívá v tom, že se neradikálový prekurzor těchto látek podrobí stupni, v němž se vytváří radikál, s případnou následnou modifikací substituce na arylových skupinách, například oxidací nebo redukcí. Při této modifikaci je například možno sulfidové substituenty, jako $-\text{SCH}_3$ nebo $-\text{SCH}_2\text{COOEt}$ oxidovat na odpovídající sulfony, čímž je možno vyloučit problémy, které by mohly být před tvorbou radikálů vyvolány přítomností vodíkových atomů kyselé povahy. Podobným způsobem je také možno některé lipofilní substituenty, například $-\text{SCH}_2\text{COOEt}$ redukovat na odpovídající hydrofilní substituenty, například $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Prekurzor radikálů podle vynálezu je například možno vyjádřit obecným vzorcem II



kde

$(\text{Ar}^1)_3\text{C}$ má svrchu uvedený význam a

Lv je odštěpitelná skupina, při jejímž odštěpení vzniká radikál.

Prekurzorové sloučeniny vzorce II jsou například následující látky:

$(\text{Ar}^1)_3\text{COH}$	(III)
$(\text{Ar}^1)_3\text{CHal}$	(IV)
$(\text{Ar}^1)_3\text{CH}$	(V)
$(\text{Ar}^1)_3\text{CCOOH}$	(VI)
$(\text{Ar}^1)_3\text{C.CO.O.CO.C}(\text{Ar}^1)_3$	(VII)
$(\text{Ar}^1)_3\text{C.NN C}(\text{Ar}^1)_3$	(VIII)

kde Hal znamená atom halogenu, například Br nebo Cl.

Volné radikály obecného vzorce I je například možno snadno připravit z odpovídajících triarylmethylhalogenidů redukcí v přítomnosti kovového katalyzátoru, například mědi, zinku nebo stříbra, nebo elektrolytickou reakcí na elektrodě nebo fotochemickou reakcí v přítomnosti látky, která váže radikály chloru, například olefinu. Je také možno postupovat tak, že se radikály připravují z odpovídajících triarylmethanů reakcí s bazí, například v přítomnosti hydridu sodíku s následnou reakcí s oxidačním činidlem, například jodem v přítomnosti kyslíku nebo chinonem, například chlorinylem, například způsobem podle US-A-3 347 941. Dalším možným způsobem pro přípravu radikálů je reakce triarylmethanů s jiným, méně stálým radikálem, například s *tert*-butoxylovými radikály. Volné radikály tohoto typu je při tom možno vytvořit *in situ* při použití termolýzy nebo fotolýzy při použití příslušného prekursoru, kterým může být peroxid nebo azosloučenina. Jako další příklad postupu, jímž je možno připravit volné radikály, je možno uvést reakci odpovídajících triarylmethanolů v přítomnosti kyseliny, čímž vzniká karboniový ion, který se pak redukuje na volný radikál při použití vhodného redukčního činidla, například kovových iontů, jako jsou Cr^{2+} , Fe^{2+} nebo elektrochemickou redukcí. Volné radikály na uhlíkovém atomu je také možno vytvořit reakcí mezi kationty a anionty odpovídajících prekursorů těchto volných radikálů. Při reakci tohoto typu dochází k výměně elektronů mezianiontem a kationtem a současně tedy vzniknou dva radikály. Triarylmethylové radikály je tímto způsobem možno připravit tak, že se smísí kation triarylmethylprekursoru volného radikálu s odpovídajícím aniontem téže sloučeniny. Triarylmethylové radikály je také možno připravit termolýzou nebo fotolýzou odpovídající dimerní triarylmethylové struktury, například azobistriarylmethyl-

peroxidu nebo peroxidu bistriarylmethylkarboxylové kyseliny. Dalším postupem, jehož je možno využít při přípravě triarylmethylových radikálů je elektrochemická dekarboxylace odpovídajícího triarylmethylkarboxylátu.

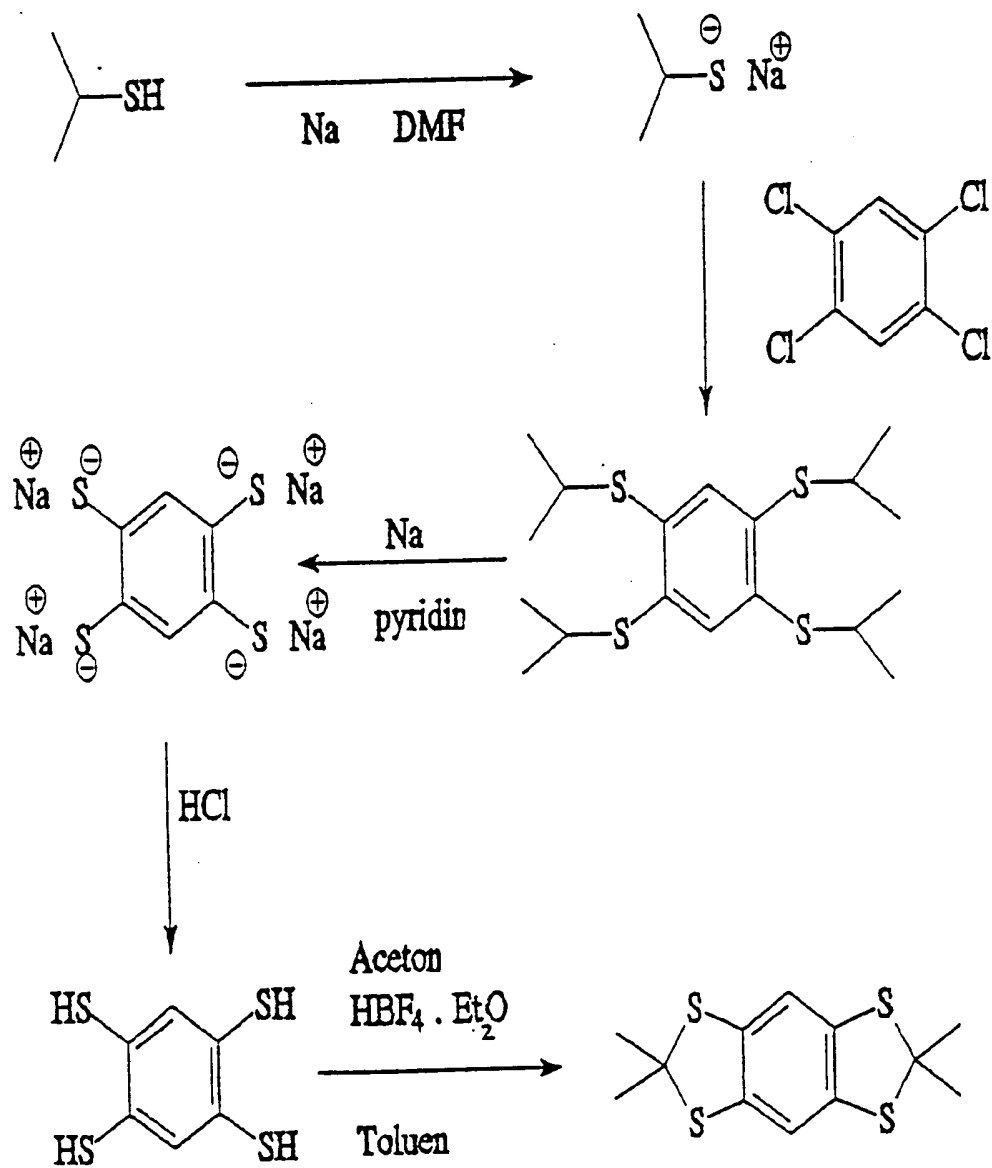
Látkami, které jsou zvláště vhodné pro zobrazování in vivo jsou zejména radikály, které mají ve vodných roztocích dlouhý poločas, například nejméně jednu hodinu, s výhodou 10 dnů, zvláště 50 dnů a zvláště výhodně nejméně 1 rok.

Všechny svrchu uvedené neradikálové prekurzory volných radikálů je možno připravit běžnými postupy, řada vhodných postupů byla popsána například v mezinárodní patentové přihlášce WO-A-91/12024.

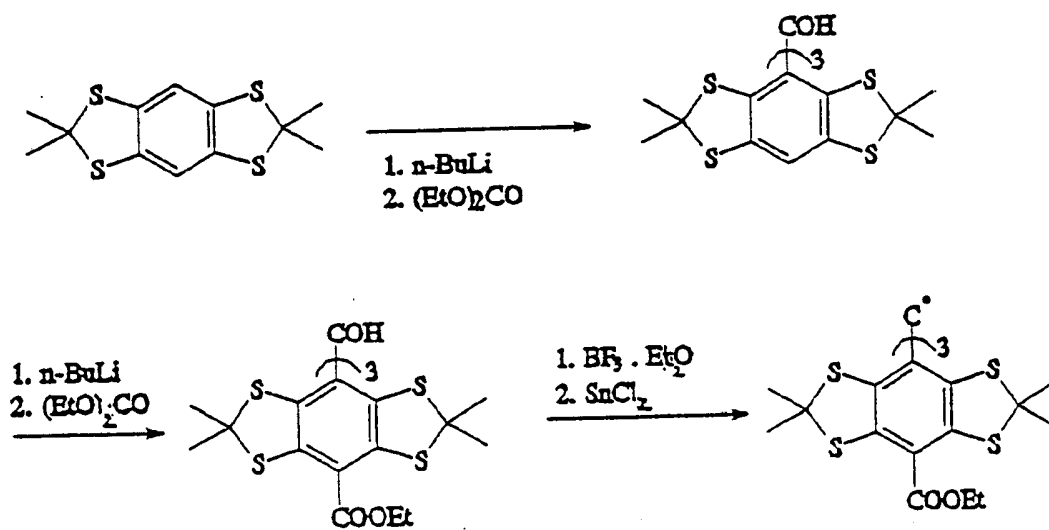
Z uvedeného důvodu nebudou v této přihlášce zmíněné postupy blíže popisovány.

Je například možno použít reakce, znázorněné v následujících reakčních schemech.

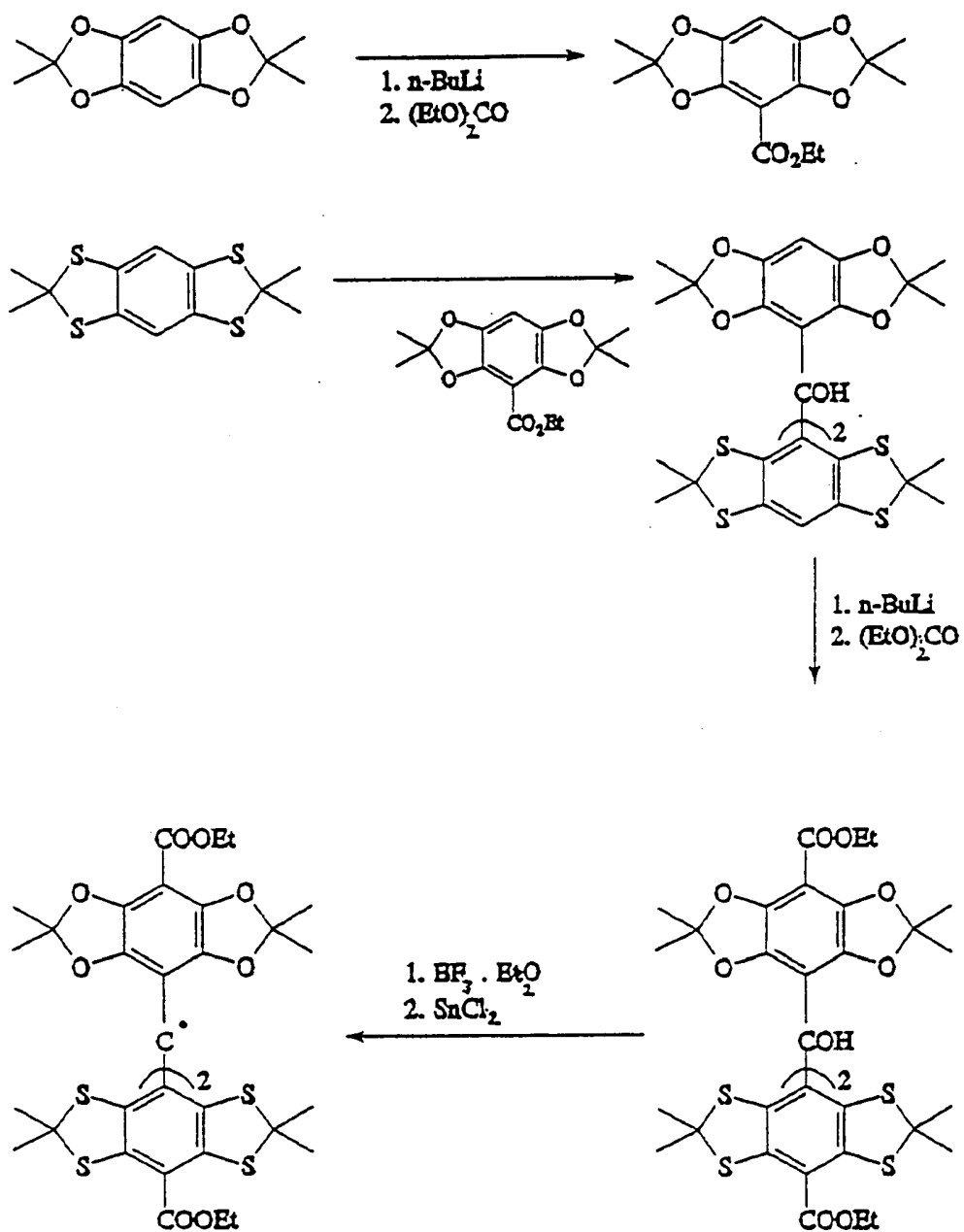
S C H E M A 1



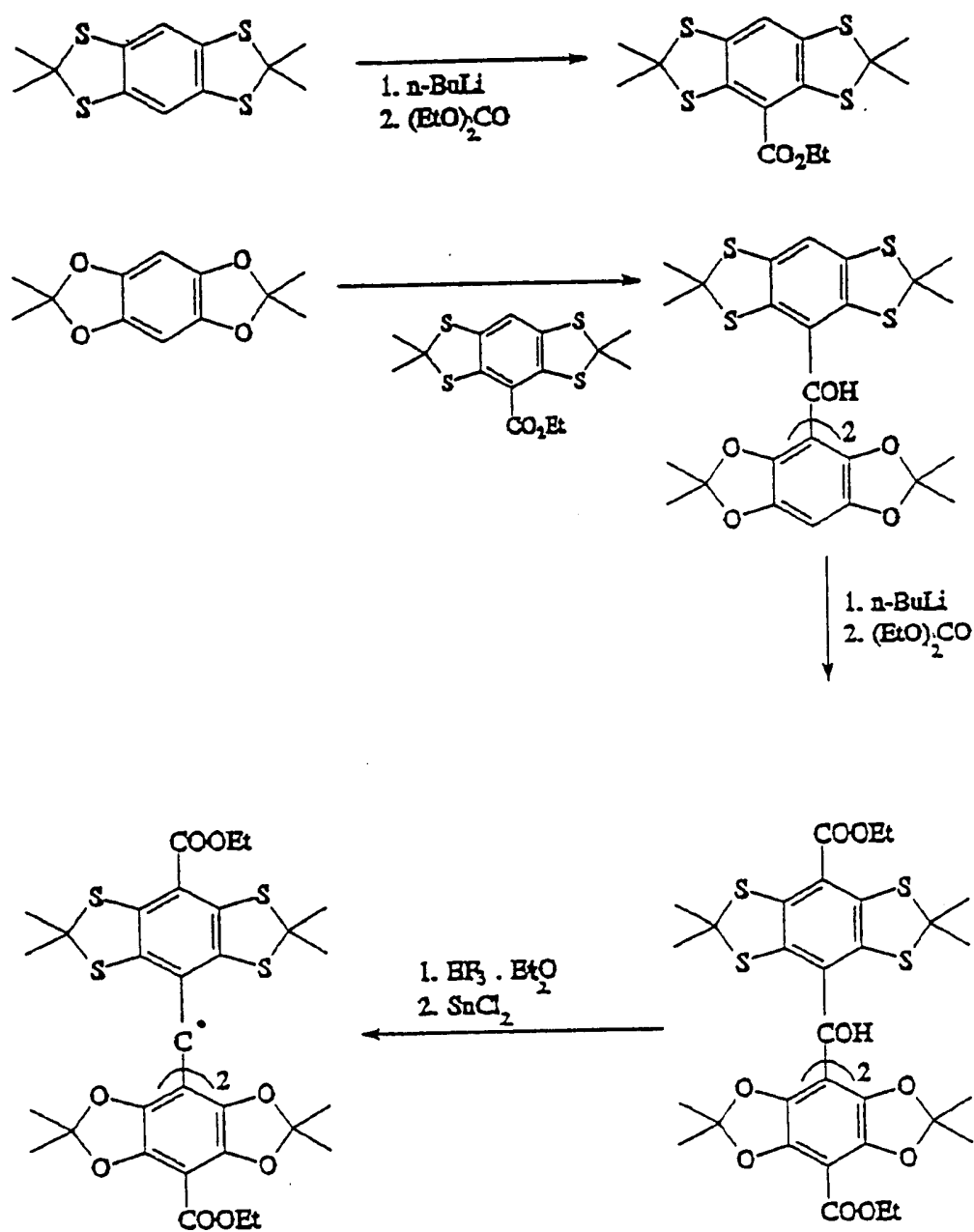
S C H E M A 2



S C H E M A 3



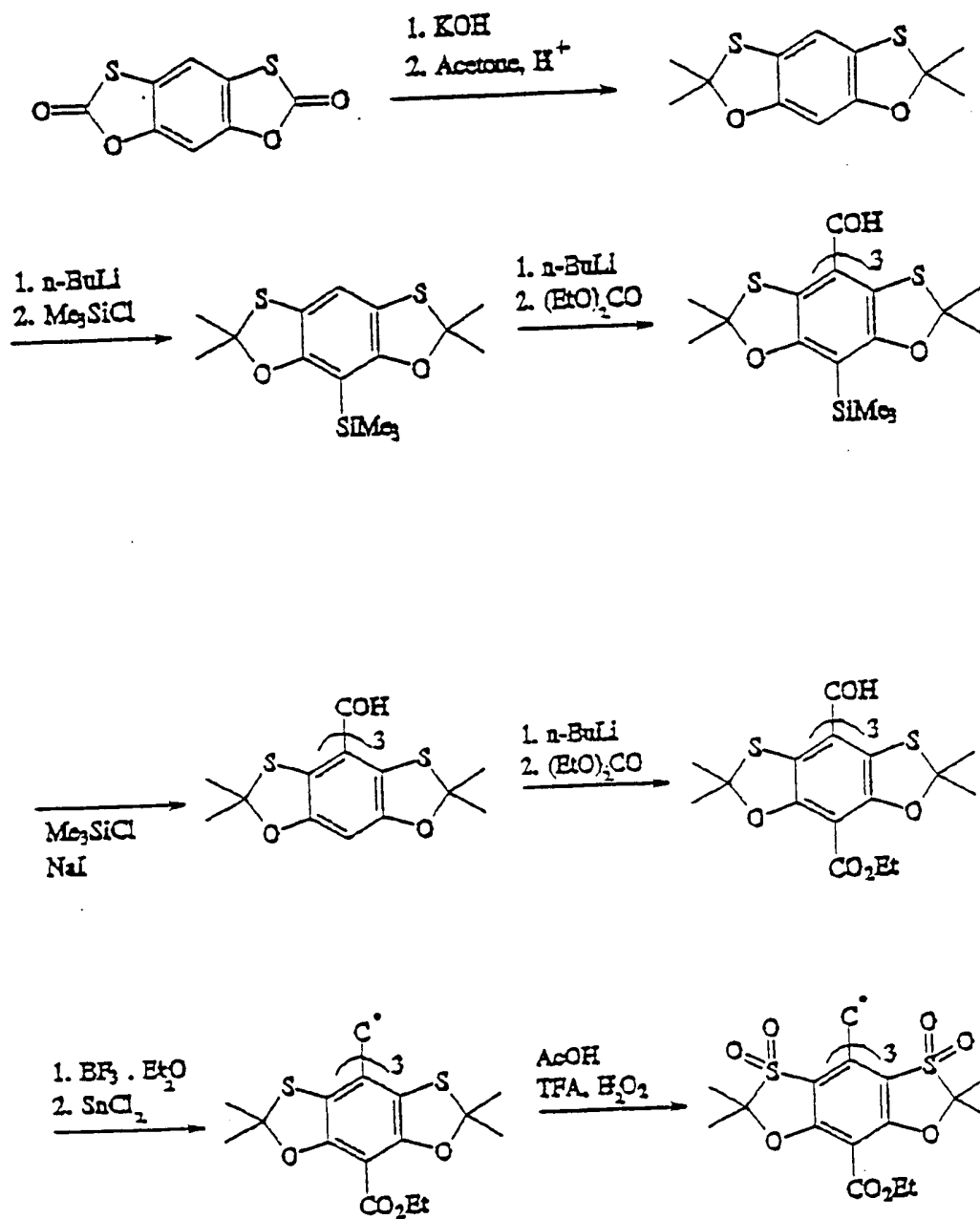
S C H E M A 4



09.02.98

- 29 -

S C H E M A 5



Perdeuterovaný trityl je možno připravit způsobem, který je popsán pro jeho nedeuterovaný analog dále v příkladech 65 až 70 příkladové části avšak při použití acetonu- d_6 místo acetonu v počátečním ketalizačním stupni, tak jak bylo uvedeno v příkladu 2 mezinárodní přihlášky WO-A-91/12024. Deuterovaný hydroxytrityl je možno obecně připravit postupně nejprve tvorbou kondenzovaných kruhů a pak redukcí se zavedením deuteria, načež následují stupně, které jsou analogické těm, které jsou popsány pro přípravu nedeuterovaného analogu dále v příkladech 73 až 77 příkladové části přihlášky.

V případě použití k provádění OMRI je možno volné radikály obecného vzorce I zpracovat obvyklým způsobem na kontrastní prostředky spolu s běžně užívanými farmaceutickými nosiči nebo pomocnými látkami. Kontrastní prostředky, získané nebo používané podle vynálezu mohou kromě inertních volných radikálů (nebo neradikálových prekurzorů v případě, že příslušný volný radikál má být vytvořen bezprostředně před podáním prostředku) obsahovat ještě pomocné prostředky, může jít o látky, běžně užívané ve farmaceutických a diagnostických prostředcích v lidském nebo veterinárním lékařství. Nosné prostředí pro účinnou látku může například obsahovat solubilizační činidla, emulgátory, látky pro zvýšení viskozity, pufrů a podobně. Prostředí může mít formu, vhodnou pro parenterální, například nitrožilní podání nebo pro enterální, například perorální podání, může však jít také o prostředky, které jsou určeny pro podání přímo do tělesných dutin, propojených vývodem se zevním prostředím, jako je zažívací soustava, močový měchýř a děloha, nebo může také jít o prostředky, které jsou určeny pro injekci nebo infuzi do srdečního a cévního systému. Obvykle běží ve všech případech o roztoky, suspenze nebo disperze radikálů ve fyziologicky přijatelném nosném prostředí.

Volné radikály, které jsou poměrně nestálé nebo které jsou nerozpustné v prostředí zkoumaného vzorku, je možno zapouzdřit, mohou například být připraveny kapsle, které jsou nerozpustné v prostředí žaludeční šťávy a obsahují prostředí, v němž jsou volné radikály stálé. Je také možno postupovat tak, že radikál je zpracován jako zapouzdřený lyofilizovaný prášek v rozpustné kapsli. Takový prostředek je pak možno rozpustit krátce před podáním in vivo.

Pro použití k zobrazování in vivo k diagnostickým účelům je prostředí, které je nosným prostředím pro účinnou látku, s výhodou v podstatě isotonické. Prostředky se podávají v koncentraci, která je dostatečná pro dosažení koncentrace volného radikálu v zoně, která má být zobrazena v rozmezí 1 mikromol až 10 mM. Přesná koncentrace a celková dávka volného radikálu bude v každém případě záviset na celé řadě různých faktorů, například na toxicitě, na schopnosti kontrastní látky směřovat do cíleného orgánu a zůstávat v tomto orgánu a také na způsobu podání. Optimální koncentrace volného radikálu určitého typu je vždy dosažena jako rovnováha mezi různými faktory. Obecně je možno uvést, že optimální koncentrace volného radikálu bude ve většině případů v rozmezí 0,1 až 100 mM, s výhodou 0,2 až 10 mM a zvláště 0,5 až 5 mM.

Prostředky, které jsou určeny pro nitrožilní podání by měly s výhodou obsahovat volné radikály podle vynálezu v koncentračním rozmezí 10 až 1000 mM, s výhodou 50 až 500 mM. V případě použití iontových materiálů se bude koncentrace těchto materiálů zvláště výhodně pohybovat v rozmezí 50 až 200 mM a zvláště 130 až 170 mM, v případě neiontových materiálů se bude koncentrace těchto látek s výhodou pohybovat v rozmezí 200 až 400 mM a zvláště v rozmezí 290 až 330 mM.

V některých případech, například při zobrazení močových cest nebo žlučových cest může být zapotřebí použít prostředky, v nichž se koncentrace volných radikálů pohybuje například v rozmezí 10 až 100 mM při použití iontových materiálů nebo v rozmezí 20 až 200 mM v případě použití neiontových materiálů.

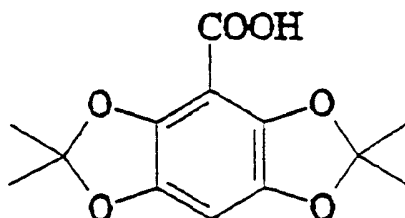
Mimoto při aplikaci prostředku podle vynálezu ve formě jednorázové injekce se může koncentrace běžně pohybovat v rozmezí 0,1 až 100 mM s výhodou v rozmezí 5 až 25 mM a zvláště v rozmezí 6 až 15 mM.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. V průběhu příkladové části přihlášky jsou všechny uvedené procentuální hodnoty, díly a poměry hmotnostní, není-li výslovně uvedeno jinak a všechny teplotní údaje jsou uvedeny ve $^{\circ}\text{C}$.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové kyseliny



Ve 200,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu bylo v atmosféře argonu rozpuštěno 10,0 g (45,0 mmolu); 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxolu; připraveného postupem, popsaným v mezinárodní patentové přihlášce WO-91/12024.

Ku vzniklému roztoku, vychlazenému na teplotu minus 20,0°C; bylo přidáno 20,0 ml (50,0 mmolu) n-butyllithia v hexanu. Poté, co byla tato reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, byla nalita na 150,0 g pevného oxidu uhličitého; a ponechána stát v klidu přes noc. Poté bylo ku reakční směsi přidáno 200,0 ml vody; a pH bylo upraveno pomocí 2M vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 10,0.

Po promytí reakční směsi s etherem, byla vodná fáze okselena s 2M roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2,0; a poté byla extrahována 2x se 300,0 ml etheru. Po oddělení vodné a organické fáze byly organické extrakty vysušeny se síranem sodným; a následně byly odpařeny.

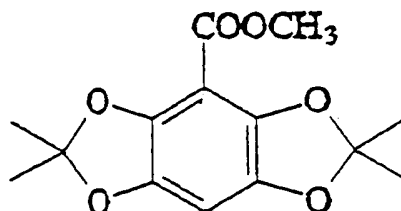
Bylo získáno 10,70 g (výtěžek 89,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (nukleární magnetická rezonance); CDCl_3 ; 300 MHz):
delta 6,50 (s.; 1H); 1,71 (s.; 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz):
delta 165,10; 140,90; 140,80; 119,80; 98,90; 97,30; 25,60.

P ř í k l a d 2

Příprava methylesteru kyseliny 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové



Ve 100,0 ml vysušeného dimethylformamidu bylo rozpuštěno 10,0 g (38,0 mmolu); 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové kyseliny.

Ku vzniklému roztoku bylo poté přidáno 15,20 g (110,0 mmolu) uhličitanu draselného; a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 55,0°C po dobu 30,0 minut. Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, bylo ku směsi přidáno 15,60 g; (110,0 mmolu); methyljodidu; a směs byla míchána přes noc.

Vzniklá sraženina byla odfiltrována; a roztok byl odpeřen.

Zbytek byl rozpuštěn v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhlitanu sodného; a etheru. Po oddělení fází byla vodná vrstva zlikvidována; a organická vrstva byla vysušena se síranem sodným; zfiltrována; a odpařena.

Bylo získáno 9,40 g (výtěžnost 88,0%) žádané; v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

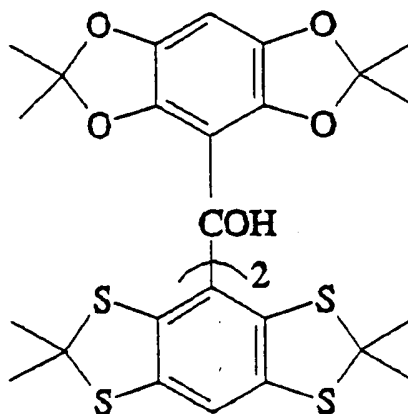
delta 6,44; (s.; 1H); 3,85 (s.; 3H); 1,65 (s.; 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75MHz):

delta 163,40; 140,80; 140,60; 119,00; 99,90; 99,40; 51,90; 25,60.

P ř í k l a d 3

Příprava bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3-dioxol-4-yl)-methanolu



V 75,0 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo rozpuštěno 2,86 g (10,0 mmolu); 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiolu; připraveného dle postupu, popsaného v mezinárodní patentové přihlášce WO-91/12024.

Ku vzniklému roztoku, vychlazenému na teplotu minus 70,0°C ; bylo přidáno 4,40 ml n-butyllithia (2,5M roztok v hexanu). K takto připravené reakční směsi, bylo po jejím vytemperování na teplotu místnosti, přidáno 1,40 g (5,0 mmolu) 4-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxolu; ve formě pevné látky. Po uplynutí 1,0 hodiny byla reakční směs smíchána s nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného.

Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva zlikvidována; a organická vrstva byla odpařena. Získaný zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu; vzniklý roztok byl promyt s vodou; a vysušen se síranem sodným.

Poté byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií, za použití směsi dichlormethan : heptan (1 : 1); jako elučního činidla.

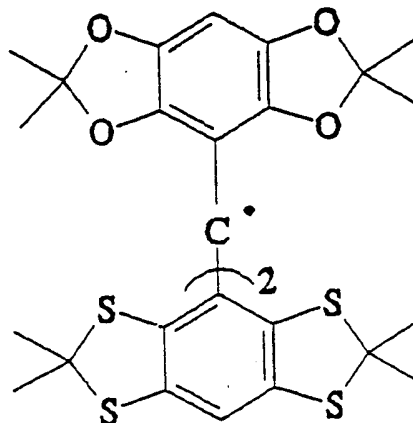
Bylo získáno 1,80 g (výtěžek 44,0%), žádané; v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě čistého produktu.

¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz):

delta 7,10 (široký s.; 2H; ArH); 6,39 (s.; 1H; ArH); 4,79 (s.; 1H; OH); 1,82 - 1,56 (m.; 24, OH; CH₃); 1,53 (s.; 6H; CH₃); 1,46 (s.; 6H; CH₃).

P ř í k l a d 4

Příprava bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 15,0 mg (0,018 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; ve 0,80 ml dichlormethanu, bylo přidáno 6,60 μ L (0,054 mmolu) fluoridu boritého-diethyl-etherátu.

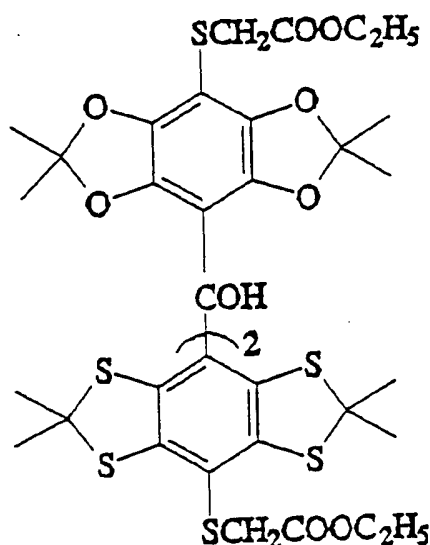
Po několika minutách bylo ku vzniklé reakční směsi přidáno 10,0 mg (0,054 mmolu) chloridu cínatého; spolu s 0,40 ml acetonitrilu. Po 5,0 minutách byla tato směs nalita do 50,0 ml dichlormethanu; a poté byla promyta 2x se 50,0 ml vody. Organická fáze byla následně vysušena se síranem hořečnatým; zfiltrována; a odpařena.

Získaný produkt nebyl přečišťován, ale byl analysován pomocí elektronové spinové rezonance (ESR).

Elektronová spinová rezonance (tetrahydrofuran; 200 G); triplet; $a_H = 2,50$ G; šířka čáry 400,0 mG.

P ř í k l a d 5

Příprava bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu



Všechny následující reakční stupně, až po přidání ethylbromacetátu, byly prováděny v atmosféře argonu; a za použití odplyněných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,399 g (0,486 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v 9,0 ml vysušeného benzenu, byly přidány 2,0 ml t-butyllithia (1,50 M roztok v pentanu); a poté ještě 0,447 ml (3,0 mmolu) N,N,N',N'-tetramethylethyldiaminu.

Vzniklá reakční směs byla poté míchána po dobu 5,0 minut; a poté byla vystavena po dobu 30,0 minut působení ultrazvuku.

Po přidání 0,100 g (3,12 mmolu) S8 (?) byla reakční směs vystavena působení ultrazvuku ještě po dobu 2,0 hodin; a poté byla smíchána s 50,0 ml 0,2M vodného roztoku hydroxidu draselného; a vzniklý roztok byl promyt se 40,0 ml benzenem. Po oddělení vodné fáze, bylo přidáno 60,0 ml etheru; a vodná fáze byla okyselena za použití 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Po oddělení byla organická fáze zfiltrována a odpařena. Získaný zbytek byl rozpuštěn ve 40,0 ml odplyněného acetonitrilu; a ku vzniklému roztoku bylo přidáno 0,55 ml (5,0 mmolu) ethylbromacetátu; a 1,0 g (7,20 mmolu) uhličitanu draselného. Poté, co byla reakční směs přes noc míchána, byla zfiltrována; a zahuštěna na objem 10,0 ml. Po přidání směsi 50,0 ml etheru, a 50,0 ml vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného, byla organická fáze oddělena; vysušena se síranem hořečnatým; a poté byla vysušena.

Zbytek byl přečištěn vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

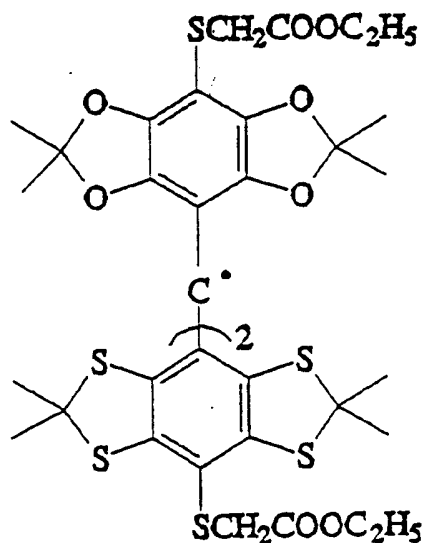
Bylo získáno 83,20 mg (výtěžek 15%); žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,71 (1H; s.); 4,09 - 4,20 (6H; m.); 3,53 - 3,65 (6H; m.); 1,51 - 1,80 (36H; m.); 1,24 - 1,32 (9H; m.);

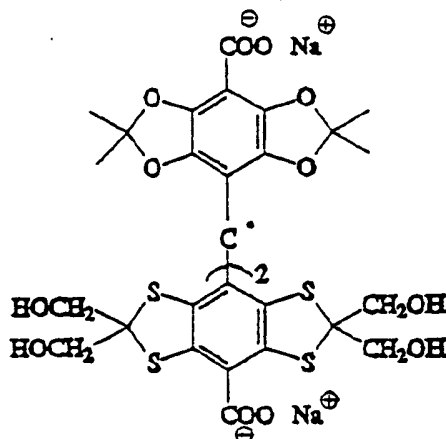
P ř í k l a d 6

Příprava bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 15,0 mg (0,013 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v 0,80 ml dichlormethanu; bylo přidáno 0,80 μ L (0,065 mmolu) fluoridu boritého diethyl-etherátu.

Ku vzniklé reakční směsi bylo poté přidáno 12,30 mg (0,065 mmolu), chloridu cínatého; a 0,40 ml acetonitrilu. Po zpracování s vodou a odpaření, byl produkt přečištěn vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.



Ve směsi, připravené smícháním 3,0 ml; 1M vodného roztoku hydroxidu sodného; 1,50 ml vody, a 3,0 ml ethanolu; bylo rozpuštěno 316,0 mg (0,275 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 15,0 minut, byl ethanol odstraněn odpařením, a získaný zbytek byl míchán při teplotě místnosti po dobu dalších 2,0 hodin. Po odpaření téměř do sucha, bylo izolováno preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií; a následnou lyofilizací, izolováno 240,0 mg (výtěžek 82,0%); čisté kyseliny.

Kyselina byla poté konvertována na příslušnou sodnou sůl přidáním 50,0 ml vody; a následnou úpravou pH na 7,0; pomocí 1M vodného roztoku hydroxidu sodného; a lyofilizací.

Elektronová spinová rezonance (3,40 mM ve vodě; 200 G):
singlet; síla čáry 120 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (vodný roztok podobně jako je uvedeno výše):

164 při výkonu 5W mikrovlny

Měření stability:

Poločas ve vodě bez eliminace přístupu vzduchu :

120,0 hodin

Výtěžek : 13,0 mg (85%)

Elektronová spinová rezonance (tetrahydrofuran; 200-G):
triplet; $a_H = 100$ mG; síla čáry 73,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (tetrahydrofuran;
2,10 mM):

195 při výkonu 2,13 W mikrovlny

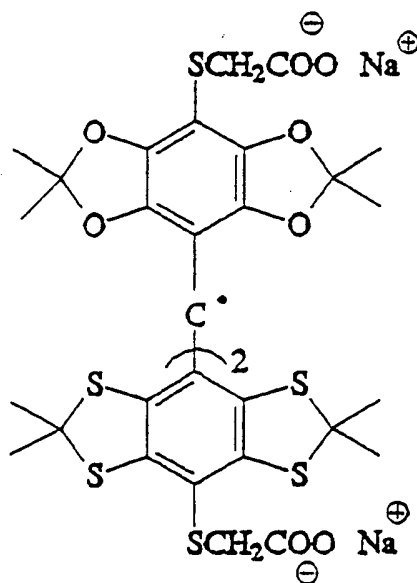
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez vyloučení vzduchu :

2700 hodin

P ř í k l a d 7

Příprava bis-(8-natriumkarboxylát-methylthio-2,2,6,6-tetra-
methylbenz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-8-
natriumkarboxylát-methylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d;
4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 9,0 mg (0,008 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-methylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu; ve 25,0 ml ethanolu; bylo přidáno 5,0 ml vody, a 48,0 uL (0,048 mmolu) 1M roztoku hydroxidu sodného.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 35,0°C po dobu 1,0 hodiny; a poté byla směs odpařena. Získaný produkt byl přečištěn preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Spojené frakce byly odpařeny; a zbytek byl rozpuštěn ve vodě a v etheru. Po oddělení, a odpaření etherové vrstvy, byl zbytek rozpuštěn ve vodě; a 24,0 uL (0,024 mmolu) ; 1M roztoku hydroxidu sodného. Poté byl roztok lyofilizován.

Bylo získáno 7,0 mg (výtěžek 75,0%) žádané, v nadvise uvedené sloučeniny.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 73,0 mG.

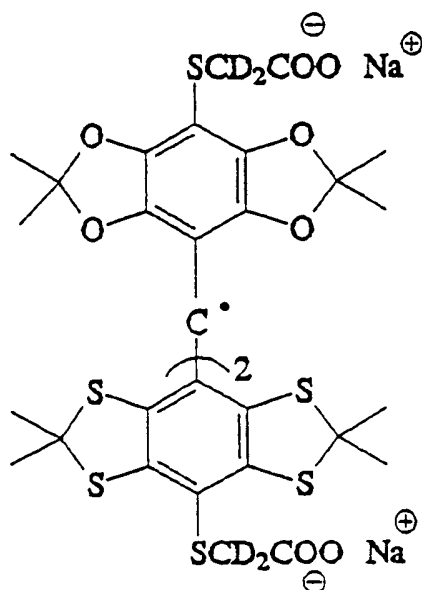
Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda; 5 mM):
179 při výkonu 1,10 W mikrovlny

Měření stability :

Poločas ve vodě bez eliminace přístupu vzduchu :
60,0 hodin.

P ř í k l a d 8

Příprava bis-(8-natrium karboxylat-($2H_2$)-methylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-natrium karboxylat-($2H_2$)-methylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Tento radikál byl připraven analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 7; ze 9,0 mg (0,008 mmolu) ; bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu; ve 25,0 ml methanolu- d_4 ; 5,0 ml D_2O ; a 48,0 μL (0,048 mmolu) 1M NaOD.

Produkt byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií; a získaný přečištěný produkt byl lyofilizován.

Bylo získáno 7,0 mg (výtěžek 75%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):

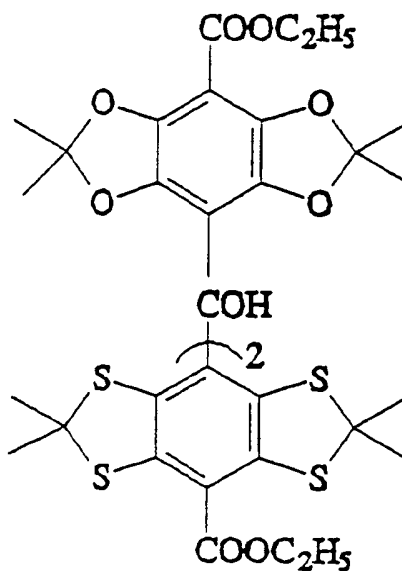
singlet; šířka čáry 86,0 mG

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda):

47 při výkonu 10 W mikrovlny

P ř í k l a d 9

Příprava bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,50 g (0,61 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; ve 6,0 ml vysušeného benzenu v atmosféře argonu, byly přidány 2,44 ml t-butyllithia (1,5M roztok v pentanu); a 0,545 ml (3,66 mmolu) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu.

Vzniklá reakční směs byla vystavena po dobu 25,0 minut působení ultrazvuku; a poté byla pomalu přidána ku roztoku; připravenému ze 7,20 ml (59,40 mmolu) diethylkarbonátu; ve 16,0 ml vysušeného benzenu. Poté, co byla reakční směs míchána po dobu 1,50 hodiny, bylo k ní přidáno 50,0 ml vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva oddělena, promyta s vodou, vysušena se síranem sodným, a odpařena. Zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 130,0 mg (výtěžek 21,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

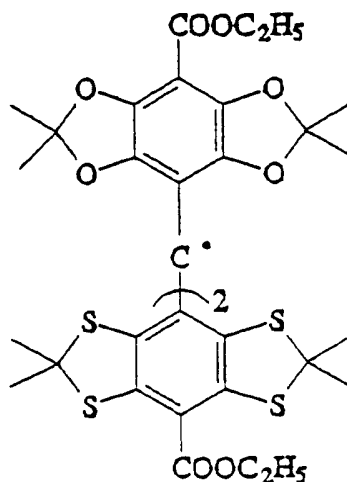
delta 4,98 (s.; 1H); 4,28 - 4,37 (m.; 6H); 1,48 - 1,79 (m.; 36H); 1,46 (t.; 6H; J 7,0 Hz); 1,38 (t.; 3H; J=7,0 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz):

delta 166,20; 166,00; 162,90; 141,90; 141,60; 141,20; 140,80; 140,40; 140,00; 136,60; 134,50; 129,90; 128,50; 128,10; 127,80; 127,20; 120,30; 118,90; 111,90; 101,10; 80,60; 62,10; 61,00; 60,30; 60,20; 59,80; 59,20; 34,40; 34,30; 33,50; 28,80; 28,10; 27,00; 26,90; 26,50; 25,80.

P ř í k l a d 10

Příprava bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ku směsi, připravené smícháním 520,0 mg (0,501 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; rozpuštěného v 15,0 ml vysušeného, odplyněného dichlormethanu; spolu s 95,0 mg (0,501 mmolu) chloridu zínatého; a 5,0 ml acetonitrilu; bylo přidáno 70,0 μ L (0,557 mmolu) fluoridu boritého; diethyletherátu; a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 20,0 minut.

Po přidání 80,0 ml dichlormethanu ku směsi; a promytí s 80,0 ml odplyněné vody, byla organická a vodná fáze odděleny; a organická vrstva byla vysušena se síranem hořečnatým, poté byla zfiltrována, a odpařena.

Produkt byl přečištěn preparativní vysokovýkonnou kapa-

linovou chromatografií.

Bylo získáno 110,0 mg (výtěžek 22,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Elektronová spinová rezonance (tetrahydrofuran; 200 G):
singlet; síla čáry 325 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (tetrahydrofuran;
2,10 mM):

156 při výkonu 4,0 W mikrovlny

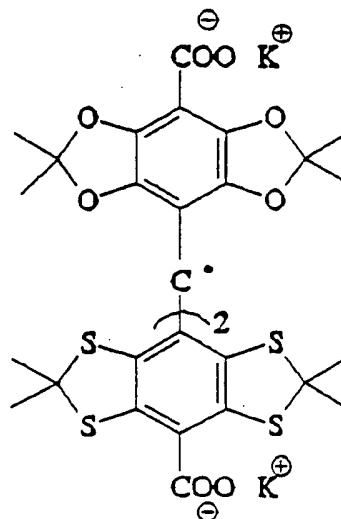
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu:

2000,0 hodin

P ř í k l a d 11

Příprava bis-(8- kalium karboxylat-2,2,6,6-tetramethylbenz-
/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-kalium -karbo-
xylat-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-
4-yl)- methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 132,0 mg (0,129 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu; ve 10,0 ml ethanolu, bylo přidáno 5,0 ml; 1M vodného roztoku hydroxidu draselného; a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 50,0°C přes noc.

Po odpaření ethanolu, byla reakční směs míchána ještě 1,0 hodinu při teplotě 50,0°C; a poté byla okyselena přidáním 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po vytřepání vodné fáze s etherem, byla organická vrstva oddělena; vysušena se síranem hořečnatým; zfiltrována a následně byla odpařena.

Produkt byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií. Ku získaným frakcím byla po jejich odpaření přidána voda; a vodná fáze byla vytřepána s etherem. Organická vrstva byla poté oddělena; vysušena se síranem hořečnatým; zfiltrována, a odpařena.

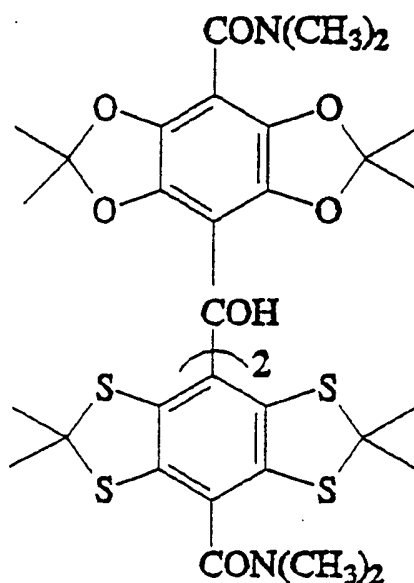
Zbytek byl rozpuštěn po přidání vody; a 0,387 ml (0,387 mmolu); 1M vodného roztoku hydroxidu draselného). Roztok byl následně lyofilizován.

Bylo získáno 101,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, (výtěžek 75%).

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 105 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda; 6,90 mM):
219 při výkonu 0,012 W mikrovlny.

Příprava bis-(8-N,N-dimethylkarboxamid-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- N,N - dimethylkarboxamid- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)- methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,292 g (0,356 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v atmosféře argonu; ve 7,0 ml vysušeného benzenu, bylo přidáno 1,45 ml ^{tert}-butyllithia (1,5 M roztok v pentanu); a 0,325 ml (2,18 mmolu) N,N,N',N'-tetramethylethyldisminu.

Vzniklá reakční směs byla poté vystavena po dobu 30,0 minut působení ultrazvuku. Poté byla směs ochlazená na teplotu 10,0 C° ; a takto upravená reakční směs byla přidána ku směsi; připravené smícháním 1,40 ml (15,0 mmolu) N,N-dimethylkarbamoylchloridu; a 0,25 ml ^{tert}-butyllithia (1,5 M roztok v pentanu); ve 20,0 ml vysušeného benzenu.

Poté , co byla reakční směs míchána po dobu 17,0 hodin;

byla smíchána s vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného. Poté byla organická vrstva oddělena; promyta s vodou, vysušena se síranem sodným; a následně byla odpařena; a zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

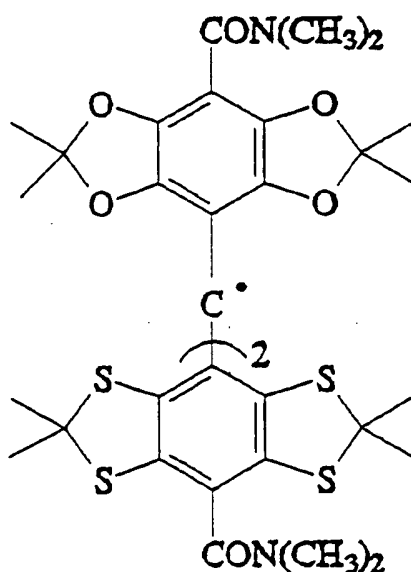
Bylo získáno 10,0 g (výtěžnost 3,0%); žádané, v nadpise uvedené sloučeniny; ve formě čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,80 (s.; 1H); 2,97 - 3,12 (m.; 18H); 1,44 - 1,80 (m.; 36H).

P ř í k l a d 13

Příprava bis-(8- dimethylaminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-dimethylaminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 3,0 mg; (0,003 mmolu); bis-(8-dimethylaminokarbonyl)-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-dimethylaminokarbonyl- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d; 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; ve 2,0 ml odplyněného acetonitrilu, byly přidány 3,0 mg (0,016 mmolu) chloridu cínatého; a 20,0 μ L fluoridu boritého.diethyletherátu; tak, že přidávání probíhalo postupně.

Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2,0 minut; a poté byla převedena do dělicí nálevky; obsahující 20,0 ml odplyněného etheru; a 20,0 ml vody.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým; zfiltrována ; a následně byla odpařena. Nebylo prováděno žádné další čištění získaného produktu.

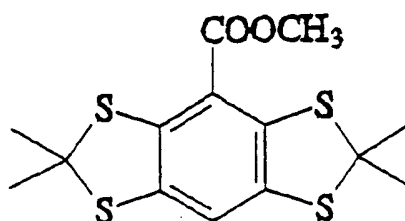
Výtěžek nebyl uveden.

Elektronová spinová rezonance (diethylether; 200 G):
singlet: šíře čáry 525 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (diethylether):
18 při výkonu 4,0 W mikrovlny.

P ř í k l a d 14

Příprava 4-methoxykarbonyl-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 2,0 g (6,98 mmolu); 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-/-bis-(1,3)-dithiolu; v 50,0 ml vysušeného etheru, umístěného ve vysušené, argonem naplněné reakční baňce, bylo přidáno 3,07 ml (2,50 M roztok v hexanu) n-butyllithia; a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 30,0 minut.

Po skončení výše uvedené operace, byla reakční směs nalita na pevný oxid uhličitý; a po následném celonočním míchání, byl ether odfiltrován. Pevný zbytek byl promyt s chloroformem, a poté byl ve vakuu vysušen.

Surový produkt byl smíchán se 0,97 g (6,98 mmolu) uhlíčanu draselného; ve 20,0 ml vysušeného dimethylformamidu; a tato směs byla míchána při teplotě 60,0°C po dobu 1,50 hodiny. Poté, co byla směs ochlazená na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno 0,435 ml (6,98 mmolu) methyljodidu; a směs byla dále míchána přes noc. Poté byla směs zfiltrována; a po odpaření roztoku byl zbytek rozpuštěn v dichlormethanu, a vodě.

Oddělená organická fáze byla promyta 2x se 30,0 ml vody; vysušena se síranem sodným ; a odpařena. Zbytek byl dále sušen ve vakuu.

Bylo získáno 1,56 g (výtěžnost 65,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě světle zelenožlutě zbarveného, čistého, krystalického produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz) :

delta 7,14 (s.; 1H); 3,94 (s.; 3H); 1,85 (s.; 12 H).

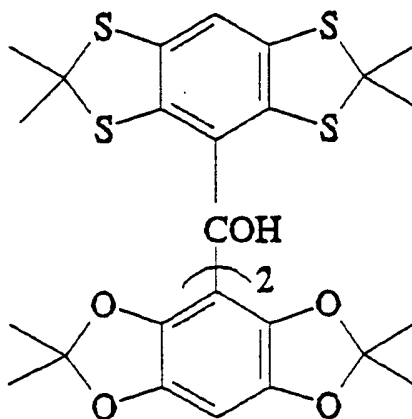
09.02.98

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 140,10; 136,50; 118,20; 118,00; 117,60; 52,40;
25,60.

P ř í k l a d 15

Příprava bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-
bis- (1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-
d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu



Ve vysušené, argonem naplněné reakční nádobě, bylo rozpuštěno ve 40,0 ml předloženého, vysušeného etheru; 5,15 g (23,20 mmolu) 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxolu. Poté, co byl výše uvedený roztok vychlazen na teplotu 0°C, bylo k němu přidáno 9,29 ml n-butyllithia; ve formě 2,50 M roztoku v hexanu.

Vzniklá reakční směs byla míchána poté při teplotě místnosti po dobu 15,0 minut; a poté, po ochlazení směsi na teplotu

0 C° ; byl k ní přidán po částech 4-methoxykarbonyl-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol, v množství celkovém 4,0 g (11,60 mmolu). Poté byla reakční směs míchána při teplotě místnosti přes noc.

Vzniklá objemná sraženina byla rozpuštěna po přidání 70,0 ml vody; a 50,0 ml etheru. Po oddělení organické a vodné fáze, byla vodná vrstva promyta ještě jednou s větším množstvím etheru; a organická vrstva byla vysušena se síranem sodným; a po odpaření byl získán zbytek polotuhé konzistence, který byl překrystalizován z acetonitrilu.

Bylo získáno 5,26 g (výtěžnost 60,0%) žádané, v nadpise uvedané sloučeniny, ve formě čistého produktu.

¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz):

delta 7,06 (s.; 1H); 6,30 (s.; 2H); 4,48 (s.; 1H; OH); 1,29 - 1,86 (m.; 36 H).

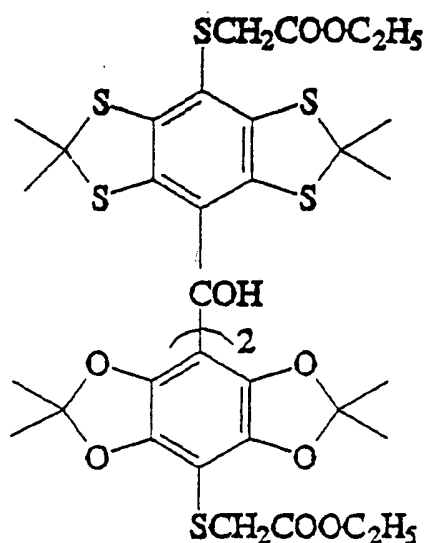
¹³C-NMR (CDCl₃; 75 MHz):

delta 140,10; 139,60; 139,40; 136,50; 136,20; 120,20; 118,00 ; 117,60; 82,40; 25,80; 25,60; 25,20;

Hmotnostní spektrometrie (thermospray) m/z: 756,0 (M+)

P ř í k l a d 16

Příprava bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio- 2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis- (1,3)-dithiol-4-yl)- methanolu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 0,37 g (0,489 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu, ve 40,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu; a po jeho vychlazení na teplotu minus 20,0 C°; bylo přidáno 0,78 ml n-butyllithia, ve formě 2,5M roztoku v hexanu.

Vzniklá reakční směs byla poté míchána po dobu 1,0 hodiny, a po přidání 0,050 g (1,47 mmolu) S₈; byla chladicí lázeň odstavena ; a reakční směs byla ponechána, aby přes noc vytemperovala na teplotu místnosti. Poté byla reakční směs opět ochlazená na teplotu minus 20,0 C°; a následně byla reagována s 2,34 ml n-butyllithia (ve formě 2,5M roztoku v hexanu) po dobu 1,0 hodiny. Po následném přidání 0,15 g S₈ (4,41 mmolu) byla chladicí lázeň odstavena, a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti.

Poté byla reakční směs potřetí ochlazená na teplotu minus 20,0 C°; bylo přidáno 0,78 ml n-butyllithia (1,96 mmolu); a po dalším míchání po dobu 1,0 hodiny bylo přidáno 0,050 g S₈ (1,47 mmolu). Poté byla chladicí lázeň odstavena.

Po dalším míchání po dobu 4,0 hodin byla reakční směs smíchána s odplyněnou směsí etheru a vodného dihydrogenfosforečnanu sodného. Po oddělení organické fáze byla vodná vrstva promyta ještě jednou etherem; a organické fáze byly vysušeny se síranem sodným; a odpařeny, Byl získán polotuhý zbytek, ku kterému bylo přidáno 50,0 ml acetonitrilu; 1,081 g (7,82 mmolu) uhličitenu draselného; a 0,868 ml (7,82 mmolu) ethylbromacetátu.

Vzniklá směs byla míchána přes noc; a poté byla zfiltrována a odpařena. Zbytek byl zpracován preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 54,30 mg (výtěžnost 10,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

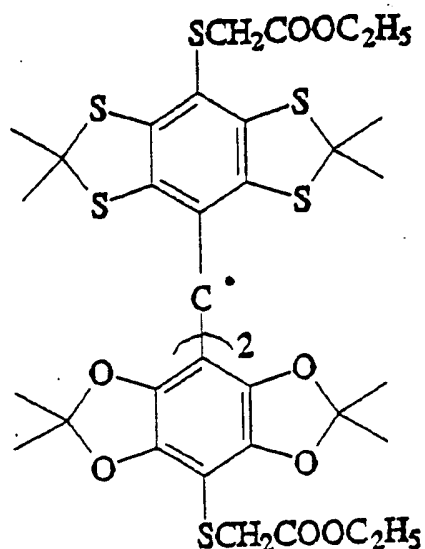
delta 4,38 (s.; 1H; OH); 4,05 - 4,20 (m.; 6H); 3,59 (s.; 4H); 3,53 (s.; 2H); 1,34 - 1,75 (m.; 36 H); 1,16 - 1,33 (m.; 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz):

delta 168,80; 144,50; 136,20; 135,00; 119,50; 118,90; 117,70; 110,00; 97,90; 76,00 ; 61,20; 60,40; 35,50; 25,50; 14,10.

P ř í k l a d 17

Příprava bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio- 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methylu



Ku roztoku, připraveném v atmosféře argonu rozpuštěním 12,30 mg (0,011 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz - / 1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu; ve 2,0 ml vysušeného; odplyněného acetonitrilu, bylo za stálého míchání přidáno 4,70 μ l (0,022 mmolu) fluoridu boritého-diethyl-etherátu; a poté 5,0 mg (0,022 mmolu) chloridu cínatého a 2,0 mg (0,030 mmolu) amalgamované formy zinku.

Tato reakční směs byla přidána ku směsi 40,0 ml odplyněného dichlormethanu; a 30,0 ml vody. Po oddělení byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a odpařena. Získaný radikál byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Výtěžek nebyl stanoven.

Elektronová spinová rezonance (tetrahydrofuran; 200 G): singlet; šíře čáry 222,0 mG.

00.02.98

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (tetrahydrofuran;
5,70 mM):

232,0 při výkonu 1,50 W mikrovlny.

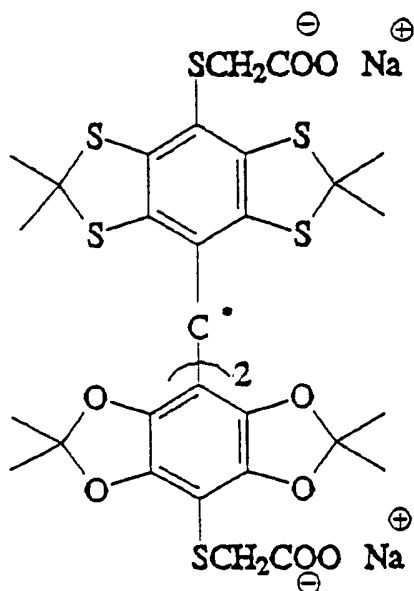
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přítomnosti vzduchu:

100,0 hodin

P ř í k l a d 18

Příprava bis- (8-natrium karboxylatmethylthio-2,2,6,6-tetra-
methylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)- dioxol-4-yl)-mono- (8-
natrium karboxylatmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:
4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)- methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 9,0 mg (0,009 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methylu; v 1,50 ml vysušeného, a odplyněného acetonitrilu, bylo přidáno 54,0 μ L ; 1M vodného roztoku hydroxidu draselného.

Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1,0 hodiny; a poté k ní byly přidány 2,0 ml Tris-pufu (pH 8,0); a směs byla zahuštěna téměř do sucha.

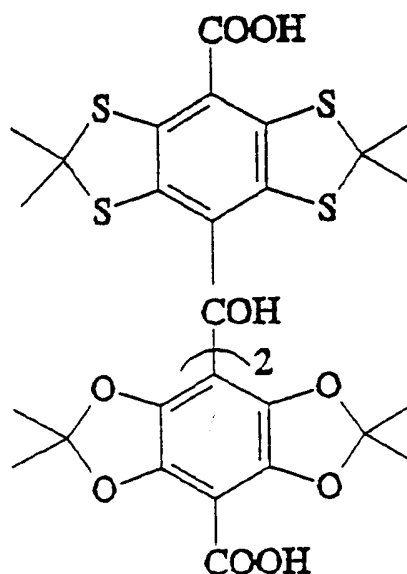
Byl připraven vzorek pro Overhauserovu nukleární analýsu a elektronovou spinovou rezonanci přidáním Tris pufu, až do celkového objemu 2,0 ml.

Elektronová spinová rezonance (voda; 0,16 mM; 200 G):
singlet; šířka čáry 236,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda; 0,159 mM):
130,0 při výkonu 32,40 mW mikrovlny.

P ř í k l a d 19

Příprava bis-(8-karboxy-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-karboxy-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu



Ve 12,0 ml vysušeného cyklohexanu bylo při teplotě 0°C rozpuštěno 1,21 ml (8,04 mmolu) vysušeného N,N,N',N'-tetramethyldiaminu; a 5,36 ml t-butyllithia, ve formě 1,50 M roztoku v pentanu. K tomuto roztoku bylo poté přidáno 0,608 g (0,804 mmolu); (při teplotě místnosti; a v pevné formě); bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu.

Po uplynutí 20 minut byl ku vzniklé reakční směsi přidán pevný oxid uhličitý; a poté 50,0 ml vysušeného etheru. Poté, co byla reakční směs míchána po dobu 17,0 hodin; byla zfiltrována; a sraženina byla vysušena. Kyselina byla přečištěna pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie

Bylo získáno 0,285 g (výtěžek 40%) žádané; v nadpise uvedené sloučeniny.

¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz):

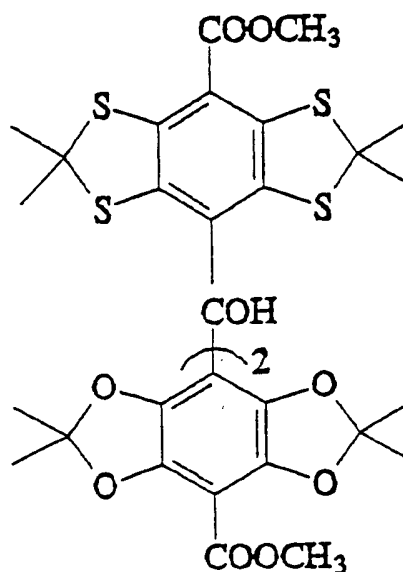
delta 1,42 - 1,77 (m.; 36 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 165,00; 140,30; 137,80; 136,10; 119,80; 118,10;
113,30; 100,20; 25,70.

P ř í k l a d 20

Příprava bis-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-
/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykar-
bonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-di-
thiol-4-yl)-methanolu



Trikarboxylová kyselina byla připravena analogickým po-
stupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 19;
ale po reakci s oxidem uhličitým během noci; byla reakční směs

zfiltrována; a sraženina byla přenesena do reakční baňky; a poté byla rozmíchána s 0,222 g (1,61 mmolu) uhličitenu draselného, v 15,0 ml dimethylformamidu.

Poté, co byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 30,0 minut; bylo k ní přidáno 0,228 g (1,61 mmolu) methyljodidu; a směs byla dále míchána přes noc. Po skončení výše zmíněné operace bylo ku směsi přidáno 45,0 ml 0,25 M roztoku kyseliny chlorovodíkové; a 45,0 ml etheru.

Po oddělení etherové fáze byla vodná fáze vytřepána 2 x se 70,0 ml etheru. Spojené organické extrakty byly promyty s mírně okyselenou vodou (5 x 60,0 ml; byl přidán 1,0 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové); poté byly vysušeny se síranem sodným, a odpařeny.

Po zpracování preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, bylo získáno 0,22 g (výtěžek 30%); žádaného, čistého esteru.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,62 (s.; 1H); 3,94 (s.; 3H); 3,89 (s.; 6H);
1,37 - 1,76 (m.; 36H).

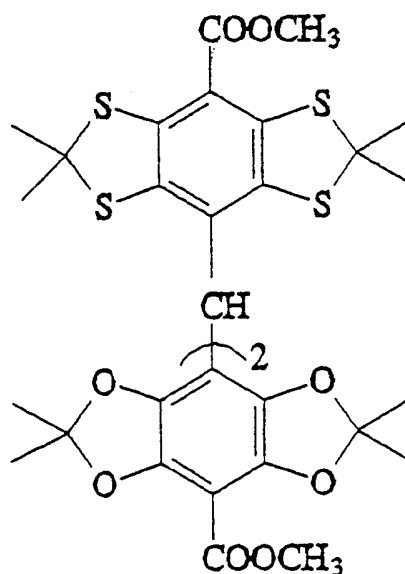
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 166,60; 163,50; 140,30; 137,80; 136,30; 120,00;
119,50; 118,20; 113,30; 99,80; 82,40; 52,20; 52,00;
25,80.

Hmotnostní spektrometrie (thermospray) m/z:

931 (M+)

Příprava bis-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 5,0 mg (0,005 mmolu) bis-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu; ve vysušeném a odplyněném acetonitrilu; byly přidány 2,0 μ L (0,011 mmolu) fluoridu boritého diethyletherátu; a 3,0 mg (0,016 mmolu) chloridu cínatého; spolu s 1,0 mg (0,015 mmolu) amalgamovaného zinku.

Získaný produkt byl přečištěn urychlenou chromatografií, za použití směsi etheru a heptanu (5 : 1); jako leučního činidla.

Vzhledem k malému množství získané sloučeniny, nebyl výtěžek definován.

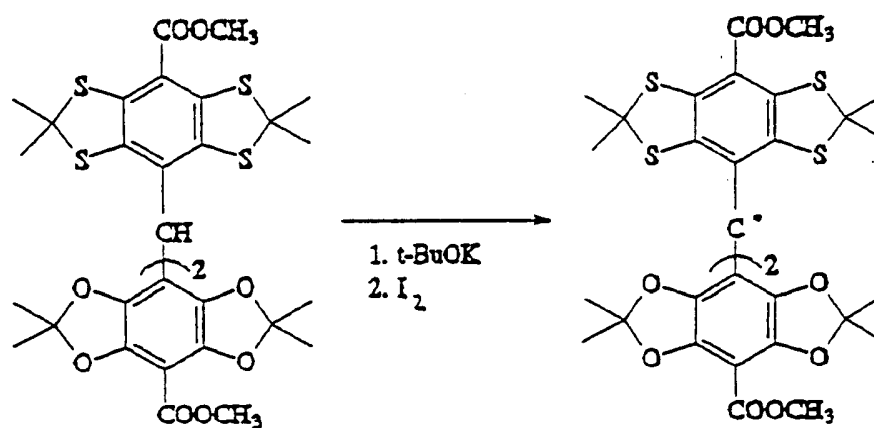
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 5,33 (s.; 1H); 3,92 (s.; 6H); 3,25 (s.; 3H);
1,16 - 1,37 (m.; 36 H).

Hmotnostní spektrometrie(thermospray) m/z : 914,0 (M+)

P ř í k l a d 22

Příprava bis-(8- methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)- methylu



P o s t u p A:

Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním
5,0 mg (0,50 mmolu) bis- (8- methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetra-

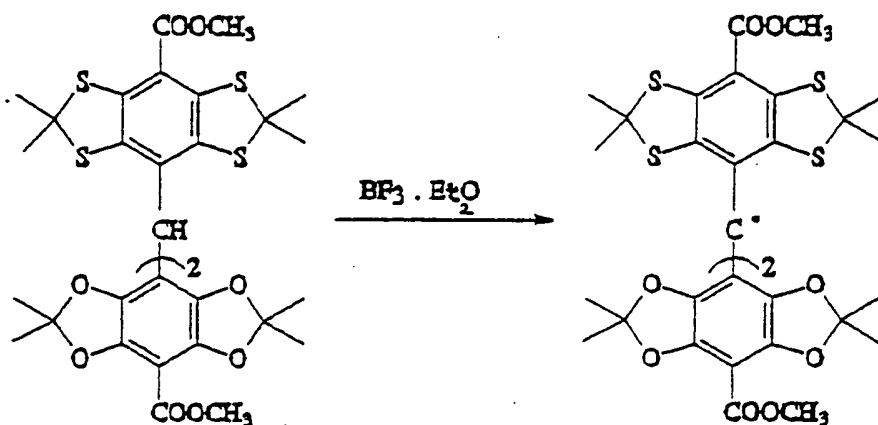
methylbenz-/1,2-d:: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanu; ve směsi (1 : 1); vysušeného a odplyněného dimethylsulfoxidu; a acetonitrilu (1,0 ml); bylo přidáno 1,20 mg (10,60 mmol) *t*-butoxidu draselného.

Vzniklá reakční směs byla přidána poté ku směsi připravené smícháním 50,0 ml odplyněného etheru; a 40,0 ml vody (pH = 2,0). Etherová vrstva byla poté oddělena a odpařena.

Elektronová spinová rezonance (acetonitril; 200 G):
multiplet; šířka čáry 65,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy ^Nukleární analýsy (acetonitril):
38 při výkonu 1,10 W mikrovlny.

P o s t u p E:



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním

30,0 mg (0,032 mmolu); bis-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu; ve 2,50 ml vysušeného a odplyněného acetonitrilu; předloženého ve vysušené; a argonem naplněné reakční nádobě; bylo přidáno 13,0 μ L (0,064 mmolu) fluoridu boritého. diethyletherátu.

Vzorek, odebraný ze vzniklé reakční směsi, vykazoval značný Overhauserovův efekt; a tím byla prokázána i tvorba radikálu. Reakční směs byla poté přenesena do dělicí nálevky, ve které bylo předloženo 25,0 ml odplyněného dichlormethanu; a 70,0 ml vody. Po oddělení organické a vodné fáze, byla tmavě zeleně zbarvená organická vrstva vysušena se síranem sodným; a následně byla odpařena.

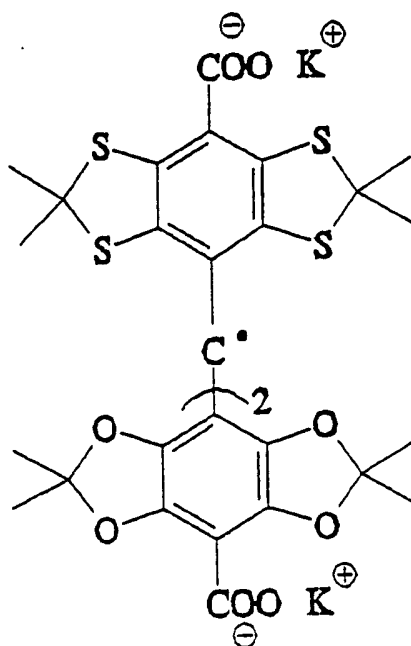
Výtěžnost nebyla stanovena.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (acetonitril; 12,90 mM):

230,0 při výkonu 9,0 W mikrovlny.

P ř í k l a d 23

Příprava bis-kalium-karboxylat-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-kaliumkarboxylat-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methylu



V nadpise uvedený radikál byl syntetizován analogickým postupem, popsaným v rámci předcházejícího; výše popsaného Příkladu 22 ; (Postup B); za použití 59,20 mg (0,067 mmolu) bis-(8-karboxy-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-mono-(8-karboxy-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu; a 26,0 μ L fluoridu boritého-diethyletherátu;(0,13 mmolu); ve 2,0 ml acetonitrilu;a 0,50 ml dichlormethanu.

Výtěžek nebyl stanoven.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):

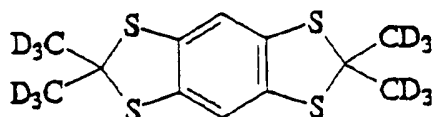
singlet; šířka čáry 60 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda; pufr o pH 9,0):

60,0 při výkonu 5,0 W mikrovlny

P ř í k l a d 24

Příprava 2,2,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu



V nadpise uvedená sloučenina byla připravena ze 20,0 g (97,0 mmolu) benzen-1,2,4,5-tetrathiolu; 48,0 ml (0,65 molu) acetonu- d_6 ; a 16,80 ml kyseliny fluortetraborité (54% v etheru; 0,123 molu); analogickým postupem, popsaným v mezinárodní patentové přihlášce WO-91/12024, pro přípravu protiotické sloučeniny.

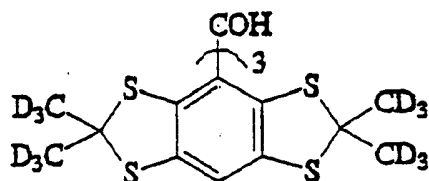
Výtěžek 20,90 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny. Vý-
žejnost 72,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 7,02 (s.; 2H).

P ř í k l a d 25

Příprava tris-(2,2,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol)-methanolu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 19,70 g (66,0 mmolu); 2,2,6,6-tetrakis- ($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz- / 1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiolu; ve 400,0 ml vysušeného diethyletheru, bylo přidáno 41,20 ml n-butyllithia (1,60 M roztok v hexanu).

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin; a poté bylo k ní přidáno po kapkách, během 30,0 minut; 2,40 ml (19,80 mmolu) diethylkarbonátu. Po následném celonočním míchání, bylo ku reakční směsi přidáno 200,0 ml etheru; a 100,0 ml nasyceného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým; a odpařena. Získaný zbytek byl překrystalizován z tetrahydrofuranu; obsahujícího 5% acetonitrilu.

Bylo získáno 10,80 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny. Výtěžek 53%.

^1H -NMR (CDCl_3 ; 300 MHz):

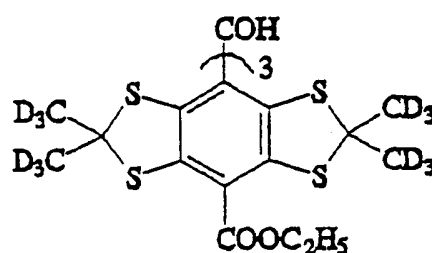
delta 7,17 (s.; 3H); 6,23 (s.; OH; 1H);

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 138,80; 137,50; 136,80; 135,60; 133,10; 131,70;
126,60; 124,70; 116,40; 83,10; 64,50; 61,50; 35,20;
30,20; 29, 50; 20,70; 12,30.

P ř í k l a d 26

Příprava tris- (8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetrakis- ($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol)-methanolu



Ku směsi, připravené smícháním 10,80 g (11,70 mmolu) tris-(2,2,6,6-tetrakis- ($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol)-methanolu; rozpuštěného ve 140,0 ml vysušeného benzenu; a 17,60 ml (118,0 mmolu) N,N,N',N' tetramethylendiaminu; se 79,0 ml t-butyllithia (1,50 M roztok v pentanu); byla získána reakční směs, která byla míchána při teplotě místnosti po dobu 35,0 minut.

Téměř homogenní směs byla poté přenesena do 90,0 ml (611,0 mmolu) diethylpyrrokarbonátu ve 76,0 ml benzenu. Po 2,0 hodinách byl ku výše zmíněné směsi přidán nasycený vodný roztok dihydrogenuhličitanu sodného; a tato směs byla míchána po dobu 10,0 minut. Organická fáze byla vysušena se síranem hořečnatým; odpařena; a získaný produkt byl překrystalizován z acetonitrilu.

Bylo získáno 5,30 g (výťažnost 40,0%) žádané; v nadpise uvedené sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,78 (s.; 1H; OH); 4,43 (m.; 6H; CH_2); 1,46 (m.; 9H; CH_3).

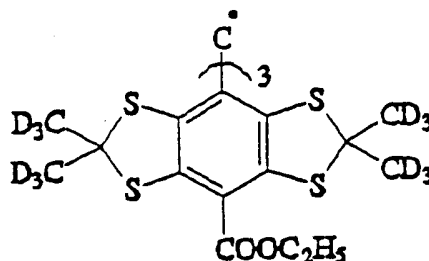
09.02.98

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 75,0 HMz):

delta 166,20; 141,80; 140,30; 139,20; 134,00; 121,30;
84,30; 62,30; 60,90; 60,80; 33,80; 31,80; 29,20;
28,60; 14,30.

P ř í k l a d 27

Příprava tris-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-
- benz- /1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol)-methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 5,33 g (4,60 mmolu) tris-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetrakis- ($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz- / 1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiol)-methanolu; ve 40,0 ml dichlormethanu; byl přidán roztok, připravený smícháním 1,50 ml (17,0 mmolu) kyseliny trifluormethansulfonové; s 5,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 7,0 minut; a poté k ní byl přidán roztok, připravený ze 1,74 g (9,20 mmolu)

chloridu cínatého v 6,0 ml tetrahydrofuranu. Tato reakční směs byla poté míchána po dobu dalších 10,0 minut. Poté, co byl k této směsi přidán nesyčený vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného; a po promíchání směsi během několika minut, byla organická fáze oddělena; vysušena se síranem hořečnatým; a poté byla odpařena.

Získaný radikál nebyl přečištěn. Pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie byla u tohoto produktu zjištěna 80%ní čistota.

Bylo získáno 4,72 g (výtěžnost 91,0%) žádaného, v nadpi-se uvedeného produktu.

Elektronová spinová rezonance (diethylether; 200 G):
singlet; šířka čáry 180,0 mG.

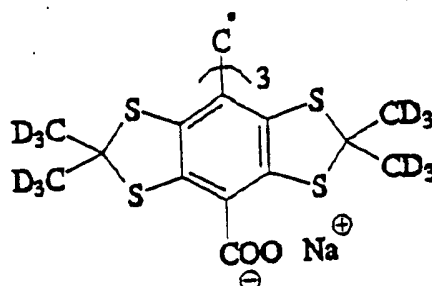
Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (diethylether):
192,0 při výkonu 5,0 W mikrovlny

Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu :
> 30.000 hodin

P ř í k l a d 28

Příprava tris-(8-karboxyl- 2,2,6,6-tetrakis-($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol)-methylu.sodné sole



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 4,72 g (4,21 mmolu) tris-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetrakis- ($^2\text{H}_3$ -methyl)-benz- / 1,2-d:: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol)-methylu; ve 82,0 ml; (dio- xanu, bylo přidáno 44,0 ml; 1M vodného roztoku hydroxidu drasel- ného.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 50,0°C po dobu 2,0 hodin; a poté byla odpařena. Po přidání 50,0 ml vody byla zmíněná směs míchána dále při teplotě 50,0°C ještě 1,0 hodinu. Vodný roztok byl poté okyselen s 2M roztokem kyseliny chlorovodíkové; a poté byl vytřepán s 2 x 150,0 ml etheru. Po oddělení organické a vodné fáze byly organické extrakty vy- sušeny se síranem hořečnatým; a následně byly odpařeny.

Získaný produkt byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií; a spojené frakce byly poté zahuště- ny; a vytřepány mezi diethylether a vodu. Po oddělení organické a vodné fáze byly organické fáze vytřepány s vodou; a bylo při- dáno dostatečné množství 1M vodného roztoku hydroxidu sodného, za účelem rozpuštění produktu ve vodné fázi.

Po lyofilizaci bylo získáno 3,50 g (výtěžek 80,0%); žá- daného, v nadpise uvedeného radikálu, ve formě čisté látky.

Elektronová spinová rezonance (0,94 mM ve vodě, vypuřované na pH 7; 200 G :

singlet; šířka čáry 74,0 mG.

09.02.98

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (vodný roztok, podobně jako je už uvedeno výše):

71,0 při výkonu 5,0 W mikrovlny.

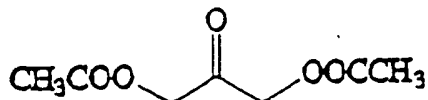
Měření stability :

Poločas ve vodě bez eliminace přístupu vzduchu :

5400,0 hodin

P ř í k l a d 29

Příprava 1,3-dihydroxypropan-2-onu; 1,3-diacetátu



V nadpise uvedený 1,3-dihydroxypropan-2-on; 1,3-diacetát byl připraven analogickým postupem, popsáním v odborné literatuře (Bentley a McCrae; Org.Chem.; 35; 2082 (1970).

Ve 200,0 ml pyridinu bylo rozpuštěno 60,0 g 1,3-dihydroxyacetonu. Ku vzniklému roztoku, ochlazenému na teplotu 0°C; bylo přidáno 200,0 ml acetanhydridu; a takto připravená reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin. Poté byly pyridin; kyselina octová; a acetanhydrid za vakua odpařeny.

Získaný zbytek byl rozpuštěn ve 400,0 ml ethylacetátu; a poté byl promyt 2 x se 100,0 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové; a se 100,0 ml vody. Poté byl roztok vysušen se síranem

sodným ; a odpařen. Surový produkt byl překrystalizován z ligroinu.

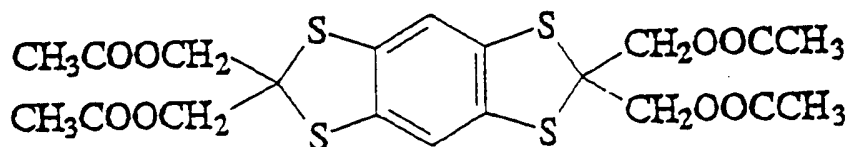
Bylo získáno 63,0 g (výtěžek 56,0%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,75 (s.; 4H; CH_2); 2,17 (s.; 6H; CH_3).

P ř í k l a d 30

Příprava 2,2,6,6-tetra-(acetoxymethyl)-benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu



Reakce byla provedena v atmosféře argonu, za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Směs ^{byla} připravena smícháním 4,90 g (24,0 mmolu) 1,2,4,5-benzotetrathiolu; a 10,40 g (60,0 mmolu) 1,3-dihydroxypropan-2-onu. 1,3-diacetátu; ve 250,0 ml toluenu.

Vzniklá reakční směs byla vychlazena na teplotu 0°C ; a bylo k ní přidáno 10,70 ml kyseliny fluortetrahydroborité (54%ní v diethyletheru); a tato reakční směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 2,0 hodin.

Po skončení výše uvedené operace byl organický roztok dekantován; a získaný zbytek byl vytřepán 3 x se 50,0 ml toluenu. Spojené organické extrakty byly odpařeny; a surový produkt byl přečištěn chromatografií; za použití neutrálního oxidu hliníového; a směsi ethylacetátu a heptánu (1 : 1); jako elučního činidla.

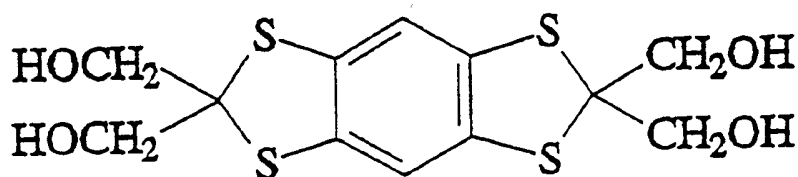
Bylo získáno 3,50 g (výtěžek 28,0%) , žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,93 (s.; 2H; ArH); 4,50 (s.; 8H; CH_2); 2,09 (s.; 12H; CH_3).

P ř í k l a d 31

Příprava 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu



Směs, připravená smícháním 1,80 g (3,50 mmolu); 2,2,6,6-tetra-(acetoxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; a 1,90 g uhličitanu draselného, byla míchána ve 100,0 ml methanolu, při teplotě místnosti, po dobu 1,0 hodiny. Po odpaření rozpouštědla bylo ku směsi přidáno 100,0 ml vody.

09.02.98

Poté byla zmíněná směs zneutralizována pomocí 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové; a vzniklá sraženina byla izolována.

Bylo získáno 1,20 g (výtěžek 99,0%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz):

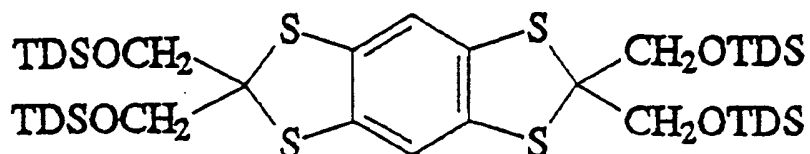
delta 7,09 (s.; 2H; ArH); 5,55 (t.; 4H; $J=5,60$; OH); 3,74 (d.; 8H; $J=5,60$ Hz; CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 75 MHz):

delta 134,40; 116,50; 75,70; 63,80.

P ř í k l a d 32

Příprava 2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz-
/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,80 g (2,20 mmolu) 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-

dithiolu; ve 20,0 ml dimethylformamidu, bylo přidáno 1,10 g (15,80 mmolu) imidazolu; a ku vzniklé reakční směsi, ochlazené na teplotu 0°C; bylo přidáno po kapkách, během cca 2,0 minut, 2,80 g (15,80 mmolu) dimethylhexylsilylchloridu.

Tato reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 48,0 hodin; a poté byla nalita do směsi ledu a vody. Po přidání 100,0 ml dichlormethanu byly organická a vodná fáze odděleny ; a organická vrstva byla promyta s 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové; a 3 x se 100,0 ml vody. Poté byl roztok vysušen se síranem sodným; a odpařen.

Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií; za použití směsi dichlormethanu a heptanu (1 : 9); jako elučního činidla.

Bylo získáno 1,10 g (výtěžek 52,0%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz):

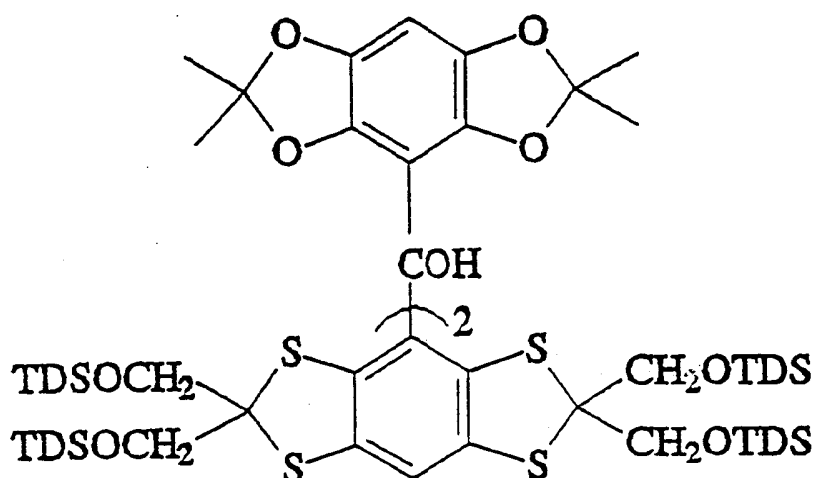
delta 6,84 (s.; 2H; ArH); 3,94 (s.; 8H; CH₂); 1,62 (septet; 4H; J 6,80 Hz; CH); 0,88 (d.; 24H; J 6,80 Hz; CH₃); 0,84 (s.; 24H; CH₃); 0,08 (s.; 24H; Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃; 75 MHz):

delta 134,30; 115,80; 74,20; 65,00; 34,20; 25,10; 20,30; 18,60; - 3,60.

P ř í k l a d 33

Příprava bis-(2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl) -methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 7,0 g (7,60 mmolu) 2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; v 50,0 ml tetrahydrofuranu; a vychlazenému na teplotu minus 70,0°C; bylo přidáno 5,0 ml n-butyl-lithia (1,60 M roztok v hexanu); a po vytemperování vzniklé reakční směsi na teplotu místnosti; byla směs míchána po dobu 1,0 hodiny.

Poté, co bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua při teplotě místnosti, bylo ku směsi přidáno 20,0 ml diethyletheru; a poté, v jedné dávce; 0,80 g (2,90 mmolu) 4-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxolu; a tato reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 12,0 hodin. Poté byla směs nalita do roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného; a po oddělení vodné a organické fáze byla vodná vrstva vytřepána s 2 x 100,0 ml diethyletheru.

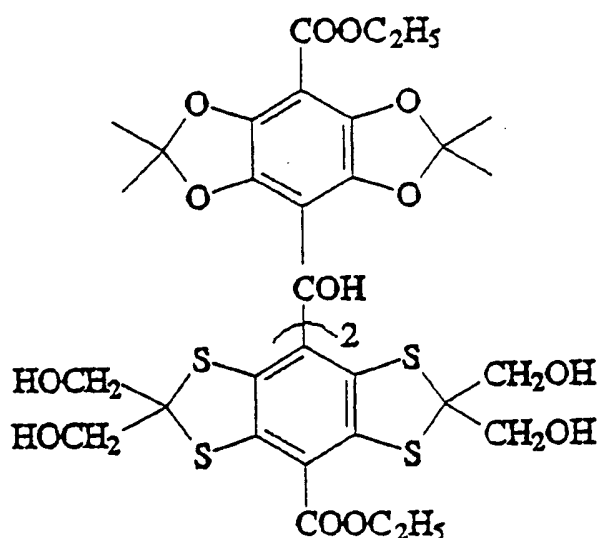
Organické fáze byly vysušeny se síranem sodným; a odpařeny. Zbytek byl přečištěn preparativní ; vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 3,70 g (výtěžnost 62%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

delta 6,80 (s.; 2H; ArH); 6,26 (s.; 1H; ArH); 4,95 (s.; 1H; OH); 3,80 (široký m.; 16H; CH₂); 1,50 (široký m.; 20H; CH₃+CH); 0,90 (d.; 48H; CH₃); 0,70 (s.; 48H; CH₃); 0,20 (2s.; 48H; Si (CH₃)₂).

delta 141,50; 140,30; 139,80; 139,60; 131,70; 118,60;
117,10; 108,10; 94,40; 80,00; 65,40; 34,10; 25,90;
25,00; 20,30; 18,70; - 3,30-

Příprava bis-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-
benz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- ethoxy-
karbonyl-2,2,6,6-tetremethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-
dioxol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému v prostředí argonu rozpuštěním 3,20 g (1,54 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyl-oxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl))-methanolu; ve 12,80 ml heptanu; a 10,70 ml vysušeného benzenu; spolu se 3,20 ml (21,60 mmolu) N,N,N',N'- tetramethylendiaminu; a vychlazenému na teplotu minus 22,0°C; bylo přidáno 14,40 ml t-butyllithie (1,50 M roztok v pentanu).

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě minus 22,0°C po dobu 3,0 hodin; byla přenesena do roztoku 12,80 ml (87,0 mmolu) diethylpyrokarbonatu ve 23,0 ml heptanu; a 23,0 ml vysušeného benzenu, vychlazených předem na teplotu minus 22,0°C. Poté, co byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, byla míchána ještě další 1,0 hodinu. Po skončení výše popsané operace bylo ku reakční směsi přidáno 40,0 ml nasyceného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného; a poté byla směs míchána po dobu 1,0 hodiny.

Poté, co byla z reakční směsi oddělena organická fáze, byla promyta 2 x se 100,0 ml vody; a poté ještě 2 x 100,0 ml acetonitrilu. Po odpaření heptan/benzenové fáze ; byl zbytek rozpuštěn ve 25,0 ml tetrahydrofuranu; a k tomuto roztoku bylo přidáno 20,0 ml (20,0 mmolu) tetrabutylamoniumfluoridu (Bu_4NF); v tetrahydrofuranu; a vzniklá reakční směs byla míchána přes noc. Po odpaření rozpouštědla byl zbylý zbytek vytřepán mezi 300,0 ml vody; a 300,0 ml ethylacetátu.

Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2 x se 100,0 ml vody; poté byla vysušena se síranem sodným; a následně byla odpařena; a zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

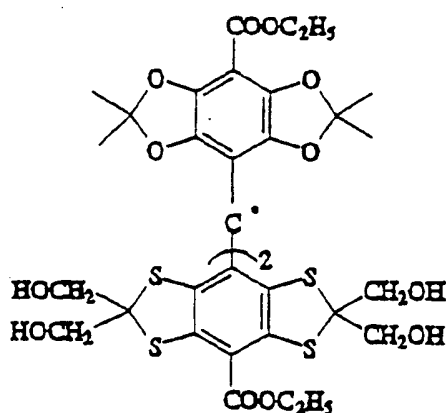
Bylo získáno 400,0 mg (výtěžnost 22%); žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 5,78 - 5,92 (m.; 6H); 5,03 - 5,52 (m.; 24H); 2,98 - 3,21 (m.; 12H); 2,90 (t.; 6H; $J=7,0$ Hz); 2,84 (t.; 3H; $J=6,90$ Hz).

P ř í k l a d 35

Příprava bis-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl) - benz-/ 1,2-d: 4,5-d' /- bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-4-yl))-methylu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 294,0 mg (0,25 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonyl)-2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl)-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v 70,0 ml acetonitrilu; a vychlazenému na teplotu 0°C; bylo přidáno 190,0 μ L kyseliny trifluormethansulfonové(2,20 mmolu).

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 3,0 minut; bylo k ní přidáno 48,0 mg (0,25 mmolu) chloridu cínatého, rozpuštěného v 7,0 ml acetonitrilu. Po uplynutí 1,0 minuty byl k takto připravené směsi přidán nasycený vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného (50,0 ml). Po oddělení byla vodná fáze promyta 2 x se 50,0 ml acetonitrilu; a spojené organické fáze byly vysušeny se síranem sodným, a následně byly odpařeny.

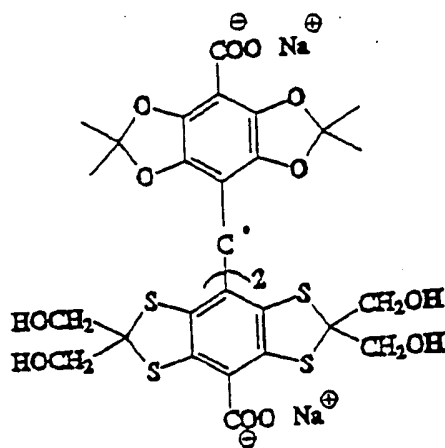
09.02.98

Přečištěním získané látky pomocí preparativní, vysokový-
konné kapalinové chromatografie, bylo získáno 176,0 mg (vý-
těžnost 61,0%), žádaného; v nadpise uvedeného; čistého produktu.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 433,0 mG.

P ř í k l a d 36

Příprava bis-(8-karboxy- 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-
/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-karboxy- 2,2,
6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl))-
methylu. sodné sole



Roztok, připravený rozpuštěním 316,0 mg (0,275 mmolu)
bis-(8-ethoxykarbonyl)-2,2,6,6- tetra-(hydroxymethyl)-benz-
/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbo-
nyl)-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-

4-yl))-methyly; ve směsi 3,0 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného; 1,50 ml vody; a 3,0 ml ethanolu; byl míchán při teplotě místnosti po dobu 15,0 minut.

Po skončení výše uvedené operace byl z reakční směsi odstraněn ethanol odpařením; a zbytek byl míchán při teplotě místnosti ještě další 2,0 hodiny. Po odpaření směsi téměř do sucha, bylo pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie; a následnou lyofilizací; izolováno 240,0 mg (82%), čisté kyseliny.

Kyselina byla konvertována na příslušnou sodnou sůl přidáním 50,0 ml vody; a následnou úpravou pH vzniklého roztoku pomocí 1M vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 7,0; a poté lyofilizací.

Elektronová spinová rezonance (3,40 mM ve vodě; 200 G):
singlet; šířka čáry 120 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (vodný roztok, jako už uvedeno výše):

164,0 při výkonu 5,0W mikrovlny

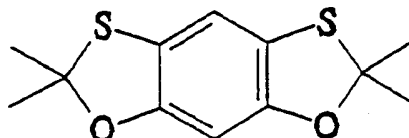
Měření stability :

Poločas ve vodě bez eliminace přístupu vzduchu :

120,0 hodin

P ř í k l a d 37

Příprava 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:5,4-d'/-bis-(1,3) -
oxathiolu



Do 30,0 ml vysušeného methanolu byl nasuspendován 1,0 g (4,40 mmolu) 2,6-dioxo-benz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-oxathio-
lu; připraveného analogickým postupem, popsáním v odborné lite-
ratuře (Fiedler H.; Berichte, 95; 1771 /1962/); a ku vzniklé
suspenzi byl přidán během 15,0 minut roztok methoxidu sodného;
připravený z 20,0 ml methanolu; a 2,20 mmolu sodíku.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 15,0
minut, byla nalita do 50,0 ml diethyletheru; a 25,0 ml 1M vod-
ného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a
vodné fáze, byla vodná vrstva vytřepána 2 x s etherem; a spoje-
né organické fáze byly vysušeny se síranem hořečnatým; a odpa-
řeny.

Zbytek byl rozpuštěn (0,60 g) ve 40,0 ml vysušeného aceto-
nitrilu, obsahujícího 6,0 ml acetonu. Ku vzniklé směsi byly při-
dány 4,0 ml fluoridu boritého. diethyletherátu; a tato směs
byla míchána po dobu 20,0 minut. Po následném přidání 100,0 ml
vody; a 50,0 ml dichlormethanu, byla po oddělení vodná fáze vy-
třepána 2 x s dichlormethanem; a spojené organické fáze byly
vysušeny se síranem hořečnatým; a poté odpařeny.

Hnědavě zbarvený zbytek byl zpracován na krátkém sloupci
oxidu křemičitého; za použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu
(1 : 5); jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,30 g žlutě zbarvené, pevné látky, která by-
la dále přečištěna preparativní, kapalinovou vysokovýkonnou chro-
matografií.

Bylo získáno 0,25 g (výtěžek 23%) žádaného, v nadpise uve-
deného produktu.

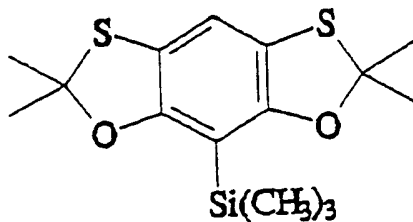
09.02.98

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

δ 6,75 (s.; 1H); 6,35 (s.; 1H); 1,80 (s.; 12H; CH_3)

P ř í k l a d 38

Příprava 8-trimethylsilyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-oxathiolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu, a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku směsi, připravené smícháním 6,0 g (23,60 mmolu) 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiolu; ve 120,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu; a vychlazené v ledem chlazené lázni, bylo přidáno po kapkách; během 10,0 minut; 10,80 ml n-butyllithia (2,5M roztok v hexanu).

Ku vzniklé reakční směsi bylo přidáno po 15,0 minutách, po kapkách; a během 5,0 minut; 6,0 ml chlortrimethylsilanu (47,20 mmolu). Po uplynutí dalších 15,0 minut byla reakční směs smíchána se směsí diethyletheru; a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva vytřepána s etherem; a spojené organické extrakty, byly promyty s vodou; a vysušeny se síranem sodným.

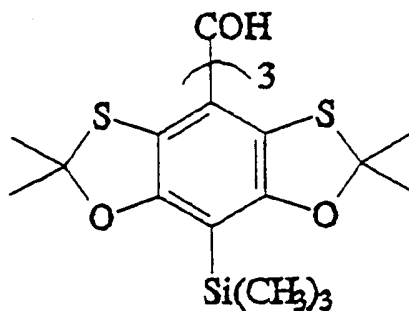
Poté byly organické extrakty odpařeny; a po zpracování zbytku chromatografií na silikagelu, za použití chloroformu jako elučního činidla, byl získán v podstatě čistý, v nadpise uvedený, žádaný produkt (6,30 g; výtěžnost 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,80 (s.; 1H; ArH); 1,79 (s.; 12H; CH_3); 0,28 (s.; 9H; SiCH_3).

P ř í k l a d 39

Příprava tris-(8-trimethylsilyl- 2,2,6,6 -tetramethylbenz- /1,2-d: 5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku směsi, připravené smícháním 14,20 g (43,50 mmolu) 8-trimethylsilyl-2,2,6,6-tetramethyl-benz-/1,2-d:5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiolu; ve 300,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu, bylo po vychlazení na minus 70,0°C přidáno po kapkách, během 10,0

minut, 59,0 mmolu n-butyllithia (2,5M roztok v hexanu).

Poté, co byla vzniklá reakční směs ponechána, aby během 90 minut vytemperovala na teplotu místnosti, byl k ní během 60,0 minut přidán po kapkách čistý diethylkarbonát (1,75 ml; 14,50 mmolu); a tato směs byla míchána přes noc. Po následném smíchání reakční směsi se směsí diethyletheru a vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného, byla oddělená vodná fáze vytřepána s etherem; a spojené organické vrstvy byly promyty 2 x s vodou. Poté byly vysušeny se síranem sodným; odpařeny, a následně byly chromatografovány na silikagelu, ze použití směsi dichlormethanu a heptanu (1 : 2); jako elučního činidla. V konečné fázi byla látka mechanicky zpracována; a vyjmuta s ethanolem.

Bylo získáno 8,40 g (výtěžnost 58%) žádaného; v nadpise uvedeného, čistého produktu; ve formě bezbarvé, krystalické látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

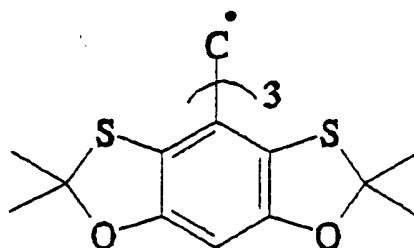
delta 4,43 (s.; 1H; OH); 1,78 - 1,55 (m.; 36H; CH_3); 0,28 (s.; 27H; SiCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 158,80; 128,50; 120,70; 119,50; 116,10; 105,70; 95,60; 94,30; 81,50; 30,90; 30,50; 29,10; 28,90; 0,50 .

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 1005(M+H)

Příprava tris-(2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,62 g (0,62 mmolu) tris-(8-trimethylsilyl- 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d:5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 150,0 ml acetonitrilu; bylo přidáno v jedné dávce 0,75 g jodidu sodného; (6,0 mmolu) ; a 0,65 g (6,0 mmolu) chlortrimethylsilanu.

Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 20,0 minut; a poté byla nalita do směsi etheru a vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Poté byla oddělená vodná vrstva vytřepána s etherem; a spojené organické vrstvy byly promyty 2 x s vodou; poté byly vysušeny se síranem sodným; a následně byly odpařeny.

Po zpracování zbytku chromatografií na silikagelu, za použití dichlormethanu, jako elučního činidla; a konečným mechanickým zpracováním a vyjmutím s ethylacetátem, bylo získáno 0,44 g (výtěžnost 87%) žádaného, v nadpise uvedenéh produktu, ve formě slabě hnědě zbarvené, krystalické látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,42 (s.; 3H; ArH); 4,59 (s.; 1H; OH); 1,82 - 1,62 (m.; 36H; CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 154,40; 154,30; 127,10; 121,20; 120,40; 97,10;

09.02.98

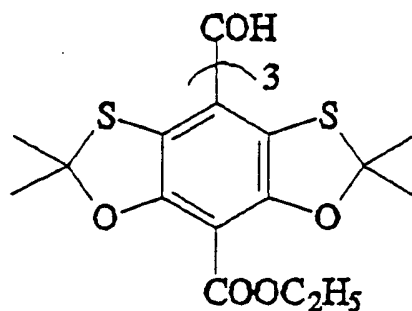
- 91 -

96,60; 96,00; 81,10; 30,90; 30,40; 29,10.

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 788,0 (M⁺)

P ř í k l a d 41

Příprava tris-(8- ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-
/1,2-d: 5,4-d'-yl)-methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu, a
za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 0,40 g (0,50
mmolu) tris-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-
oxathiol-4-yl)-methanolu; v 80,0 ml etheru, bylo za stálého
míchání přidáno po kapkách; během 10,0 minut; 1,50 ml n-butyl-
lithia (2,50 M roztok v hexanu).

Po uplynutí 10,0 minut, byla teplota vzniklé reakční směsi
snížena na minus 78,0°C; a ku směsi bylo přidáno v jedné dávce
5,25 g (44,50 mmolu) čistého diethylkarbonátu. Po dalších 10,0
minutách byla chladicí lázeň odstavena; a po dalších 90,0 mi-

nutách byla reakční směs nalita do směsi diethyletheru; a vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Po oddělení byla vodná fáze vytřepána s etherem; a spojené organické vrstvy byly promyty 2 x s vodou; poté byly vysušeny se síranem sodným; a následně byly odpařeny.

Výsledná, žlutě zbarvená pevná látka, byla přečištěna pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Bylo získáno 0,20 g (výtěžek 39%); žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

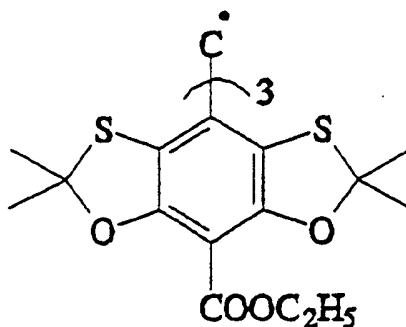
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,76 (s.; 1H; OH); 4,86 (d.k.; 6H; CH_2); 1,85 - 1,65 (m., 36H; CH_3); 1,37 (s.; 6H; CH_3).

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 1004 (M⁺)

P ř í k l a d 42

Příprava tris-(8- ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetramethylbenz- /1,2-d: 5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Směs, připravená rozpuštěním 0,10 g (0,10 mmolu) tris-(8 -ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 20,0 ml dichlormethanu, byla po přidání 0,10 ml (0,80 mmolu) fluoridu boritého. diethyletherátu; míchána po dobu 48,0 minut.

Poté, co byl ku vzniklé reakční směsi přidán roztok, připravený ze 32,0 mg (0,17 mmolu) chloridu cínatého, ve 4,0 ml tetrahydrofuranu; byla směs po uplynutí 3,0 minut nalita do směsi vody a dichlormethanu.

Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva vysušena se síranem sodným; a odpařena. Přechištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie bylo získáno 50,0 mg (výtěžnost 50%); čistého radikálu.

Elektronová spinová rezonance (diethylether; 200 G):

9 ekvidistantních linií; $a_H = 85,0$ mg; šířka čáry 40,0 mG.

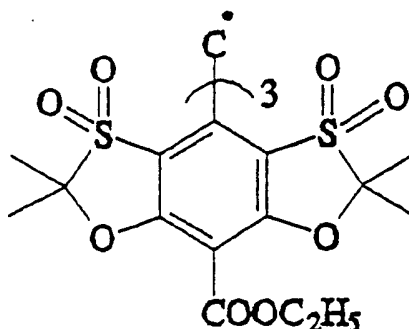
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu :

5800 hodin.

P ř í k l a d 43

Příprava tris-(8- ethoxykarbonyl-3,3,5,5- tetraoxo-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl) -methylu



Směs, připravená rozpuštěním 0,050 g (0,050 mmolu) tris- (8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/- bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu, ve předem připravené směsi 3,0 ml kyseliny trifluoroctové; 3,0 ml kyseliny octové; 3,0 ml acetanhydridu; a 1,0 ml peroxidu vodíku (35%ní vodný roztok); byla ponechána stát v klidu v atmosféře argonu, po dobu 80,0 hodin.

Poté byla reakční směs nalita do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného; a dichlormethanu. Po odělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného; a odpařena.

Po následném zpracování preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, bylo získáno 0,008 g (výtěžek 16,0%), čistého radikálu.

Hmotnostní spektroskopie (elektrospray) m/z:

1202 (M+Na)+; 1180 (m+H)+

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):

singlet; šířka čáry 120,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda):

221,0 při výkonu 10,0 W mikrovlny

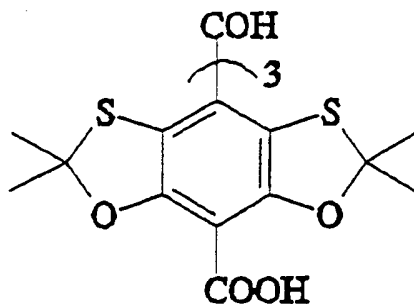
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu :

800,0 hodin

P ř í k l a d 44

Příprava tris-(8-karboxy-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 5,45 g (53,50 mmolu) tris-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; do 800,0 ml vysušeného diethyletheru; bylo za stálého míchání přidáno po kapkách, během 10,0 minut; 33,50 ml n-butyllithia (2,50 M roztok v hexanu).
~~Poté, po uplynutí 1,0 hodiny,~~ byla vzniklá reakční směs ochlazena na teplotu minus 78,0°C, byla rychle přenesena do reakční banky s předloženým, značným přebytkem pevného oxidu uhličitého.

Poté byla reakční směs ponechána samovolně vytemperovat na teplotu místnosti; a následně byla nalita do vody. Po následném odstranění a likvidaci organické vrstvy; byla vodná vrstva okyselena na pH 0; a poté byla vytřepána 3 x s etherem. Spojené organické extrakty byly vysušeny se síranem sodným; a poté byly odpařeny. Výsledná, žlutě zbarvená pevná látka, byla přečištěna preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 2,60 g (výtěžek 42,0%) žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylformamid- d_6 ; 75,0 MHz):

delta 4,71 (s.; 1H; OH); 1,85 - 1,69 (m.; 36H; CH_3).

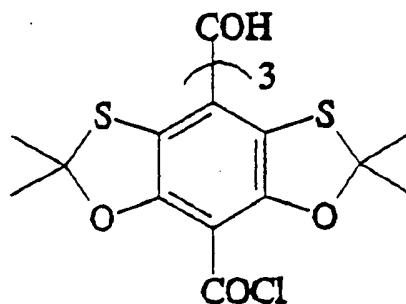
$^{13}\text{C-NMR}$ (dimethylformamid- d_6 ; 75,0 MHz):

delta 205,30; 152,10; 122,00; 121,40; 105,50; 98,00;
97,20; 81,00; 30,50; 29,80; 28,30; 28,20.

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 943,0(M+Na)

P ř í k l a d 45

Příprava tris-(8-chlorkarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,92 g (1,0 mmolu) tris-(8-karboxy- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/ - bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; v 8,0 ml thionylchloridu, byla přidána jedna kapka dimethylformamidu.

Po uplynutí 1,0 hodiny; byla vzniklá reakční směs předložena do rotační odparky; a poté byla postupně odpařována s 5 x 10,0 ml benzenu.

Byl docílen téměř kvantitativní výtěžek oranžové zbarvené, krystalické látky, která už nebyla dále čištěna.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,70 (s.; 1H; OH); 1,86 - 1,67 (m.; 36H; CH_3).

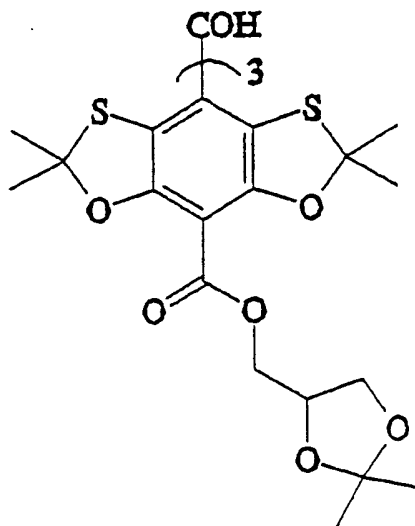
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 162,30; 151,40; 151,30; 122,10; 122,00; 109,00;
99,50; 98,50; 81,00; 31,00; 30,50; 29,20; 29,10.

P ř í k l a d 46

Příprava tris-((8-(2,2,-dimethyl-1,3-dioxiran-4-yl)-karbonyl) - 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu

Příslušný strukturní vzorec uveden na další straně.



Směs, připravená smícháním (za stálého míchání) 400,0 mg kovového sodíku s 5,0 ml 1,2-O-isopropylidenglycerinem; během 2,0 hodin; obsahující značný přebytek alkoholátu sodného, byla dekantována z nereagovaného sodíku; a poté byla smíchána s roztokem, připraveným z 0,10 g (0,10 mmolu) tris-(8-chlor-karbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; v 5,0 ml 1,2-O-isopropylidenglycerinu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 5,0 hodin; byla nalita do směsi dichlormethanu a vody; a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a odpařena.

Následným přečištěním zbytku preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií byl získán triester; ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

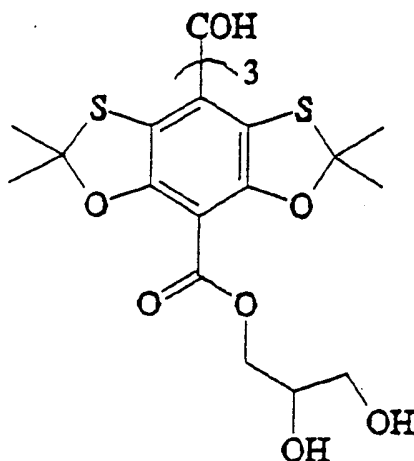
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,79 (s.; 1H); 4,42 - 3,90 (m.; 15H); 1,85 - 1,65 (m.; 36H); 1,56 - 1,38 (m.; 18H).

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray), m/z : 1285 ($M+Na$)

P ř í k l a d 47

Příprava tris-((8-(2,3-dihydroxy-1-propyl)-karbonyl)-2,2,6,6-tetra-methylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Roztok 1,2-O-isopropylidenglyceridu sodné sole; připravený z 0,28 g kovového sodíku; a 5,0 ml 1,2-O-isopropyliden-glycerolu analogickým postupem; popsáným už výše v rámci Příkladu 46 ; byl míchán přes noc spolu s roztokem, připraveným z 0,88 g (0,88 mmolu) tris-(8-chlorkarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; v 5,0 ml 1,2-O-isopropylidenglycerolu.

Výsledný surový ketal byl poté míchán se 100,0 ml acetonitrilu; smíchaného se 25,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

Po uplynutí 2,0 hodin byla reakční směs přenesena do dělící nálevky; a byly odděleny 2 vrstvy. Obě vrstvy byly vytřepány 3x mezi. dichlormethan a vodu. Po oddělení byla vodná vrstva, resp. vrstvy; zlikvidovány; a spojené organické vrstvy byly vysušeny se síranem sodným; a následně byly odpařeny.

Přečištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie, bylo získáno; 0,75 g (výtěžek 75%), čistého triesteru.

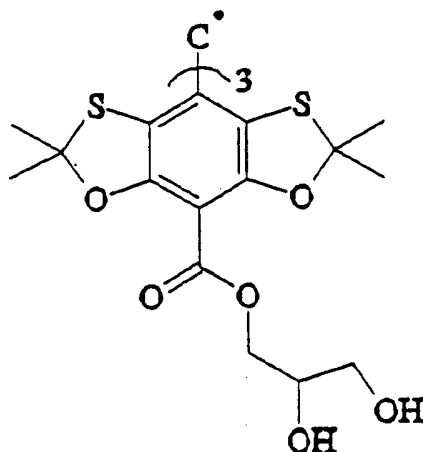
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 4,85 (s.; 1H); 4,54 - 3,70 (m.; 17H); 1,85 - 1,65 (m.; 36H).

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 1143 (M+Na)

P ř í k l a d 48

Příprava tris-((8-(2,3-dihydroxy-1-propyloxy)-karbonyl)-2,2,6,6-tetra-methylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Roztok, připravený rozpuštěním 0,053 g (0,046 mmolu) tris-((8-(2,3-dihydroxy-1-propyl)-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 6,0 ml dichlormethanu, byl míchán po dobu 10,0 minut s 0,053 ml (0,42 mmolu) fluoridu boritého.diethyletherátu.

Ku vzniklé reakční směsi bylo přidáno 25,0 mg (0,13 mmolu) chloridu cínatého, ve 2,0 ml tetrahydrofurenu; a po uplynutí 10,0 minut byla tato reakční směs nalita do směsi vody; a dichlormethanu. Oddělená organická vrstva byla vysušena se síranem sodným; a poté byla odpařena.

Následným přečištěním pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie ; bylo získáno 22,0 mg (výtěžnost 42%); čistého radikálu.

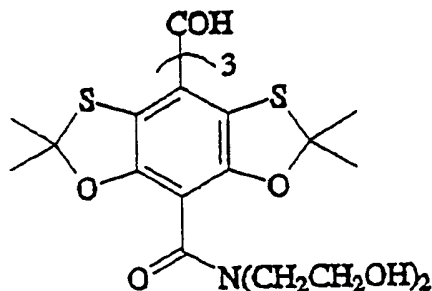
Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 1142 (M+H)

Elektronová spinální rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 300 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda) :
56 při výkonu 10,0 W mikrovlny.

Měření stability :
Poločas v acetonitrilu : vodě (1 : 1); bez eliminace přítomnosti vzduchu :
250,0 hodin.

Příprava tris-(8-di-(2-hydroxyethyl)-aminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,80 g (0,80 mmolu) tris-(8- chlorkarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 200,0 ml benzenu, byl přidán roztok, připravený rozpuštěním 8,0 g (48,0 mmolu); bis-(2-hydroxyethyl)-aminu ve 200,0 ml vody; a vzniklá reakční směs byla intenzivně míchána přes noc; a poté byla přenesena do dělicí nálevky.

Po odstranění vodné vrstvy, byla zbývající pevná látka spolu s benzenovou vrstvou odpařena; rozpuštěna v methanolu; a zpracována na krátkém sloupci s neutrálním oxidem hlinitým. Po eluci nežádoucího materiálu s acetonitrilem, byl žádaný amid eluován s methanolem. Po odpaření byl produkt míchán se 50,0 ml vody při teplotě 40,0°C po dobu 2,0 hodin; a poté byl izolován pomocí filtrace; a vysušen.

Bylo získáno 0,60 g (výtěžek 60%); čistého amidu.

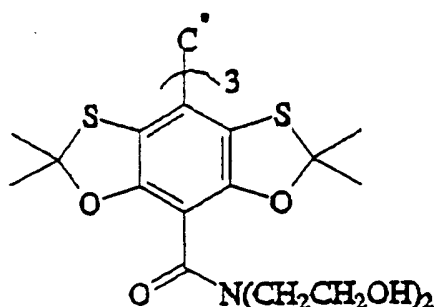
$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$; 300 MHz):

delta 3,80 - 2,80 (m.; 16H); 1,85 - 1,65 (m.; 36H).

Hmotnostní spektrometrie(elektrospray) m/z: 1182 (m+H).

P ř í k l a d 50

Příprava tris-(8-di-(2-hydroxyethyl)-aminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,032 g (0,027 mmolu) tris-(8-di-(2-hydroxyethyl)-amino-karbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 40,0 ml dichlormethanu, bylo přidáno 0,15 ml (1,19 mmolu); fluoridu boritého. diethyletherátu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 20,0 minut, byl k ní přidán roztok, připravený z 15,0 mg (0,079 mmolu) chloridu cínatého; v 10,0 ml tetrahydrofuranu. Po dalším míchání po dobu 5,0 minut; byla tato směs nalita do směsi nasyceného vodného roztoku chloridu sodného; a dichlormethanu. Po oddělení byla organická vrstva vysušena se síranem sodným; a odpařena.

Přečištěním pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie zbytku, bylo získáno 22,0 mg (výtěžnost 69%); čistého radikálu.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):

singlet; šířka čáry 600 mG.

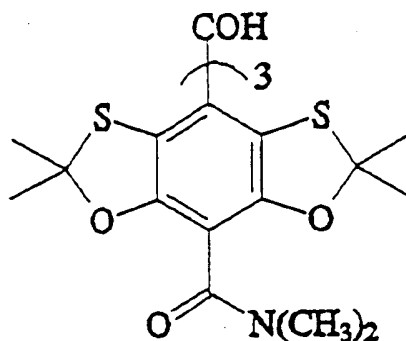
Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda):

124,0 při výkonu 10,0 W mikrovlny.

Hmotnostní spektroskopie (elektrospray) m/z : 1164 (M⁺)

P ř í k l a d 51

Příprava tris-(8-dimethylaminokarbonyl)-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,50 g (0,50 mmolu) tris-(8-chlorkarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; ve 20,0 ml benzenu, byl přidán roztok, připravený ze 3,0 g (67,0 mmolu) dimethylaminu, ve 20,0 ml vody.

Vzniklá reakční směs byla vystavena po dobu 1,0 hodiny působení ultrazvuku; a poté byla přenesena do dělicí nálevky. Po oddělení byla vodná vrstva vytřepána s benzenem; a spojené organické vrstvy byly vysušeny se síranem sodným ; a odpařeny.

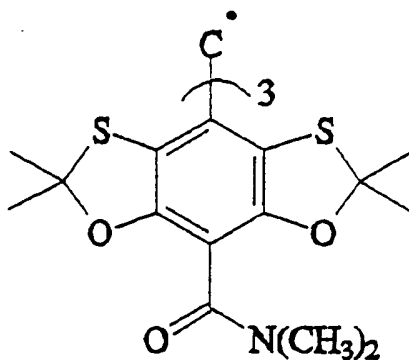
Bylo získáno 0,52 g (výtěžnost 100%); žádaného, v nadpi-
se uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$; 300 MHz):

delta 4,63 (s.; 1H; OH); 3,10 - 2,90 (m.; 18H; NCH_3); 1,81
- 1,61 (m.; 36H; CH_3).

P ř í k l a d 52

Příprava tris-(8- dimethylaminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethyl-
benz-/1,2-d: 5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methyly



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu;
a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,039 g (0,039 mmolu)
tris-(8-dimethylaminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:
5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; v 10,0 ml dichlor-
methanu, bylo přidáno 0,050 ml (0,57 mmolu) kyseliny trifluor-
methansulfonové; a po uplynutí 5 minut; ještě roztok, připravený

z 15,0 mg (0,079 mmolu) chloridu sítatého; v 10,0 ml tetrahydrofuranu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána ještě dalších 7 minut; byla nalita do směsi vody a dichlormethanu. Poté, po oddělení, byla organická vrstva vysušena se sírenem sodným; a odpařena.

Následným přečištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie, bylo získáno 20,0 mg (výťažnost 49%); čistého radikálu.

Elektronová spinová rezonance (acetonitril; 200 G):
singlet; šířka čáry 580,0 mG.

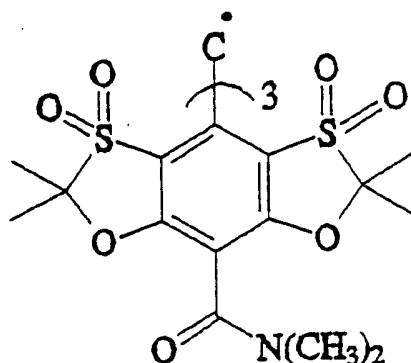
Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (acetonitril):
120,0 při výkonu 10,0 W mikrovlny.

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray) m/z: 985 (M+H)

Měření stability :
Poločas v acetonitrilu bez eliminace přítomnosti vzduchu:
26,0 hodin.

P ř í k l a d 53

Příprava tris-(8-dimethylaminokarbonyl-3,3,5,5-tetraoxo-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d"/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu, a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,020 g (0,021 mmolu) tris-(8-dimethylaminokarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz- / 1,2-d: 5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu; ve 2,0 ml kyseliny trifluoroctové, byly přidány 0,40 ml peroxidu vodíku, (35%ní koncentrace ve vodě).

Poté, co byla reakční směs míchána přes noc, byla nalita do směsi nasyceného vodného roztoku chloridu sodného; a dichlor-methanu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného; a následně byla odpařena.

Následným přečištěním pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie, bylo získáno 0,005 g (výtěžnost 25%), čistého radikálu.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 470,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda):
185 při výkonu 10 W mikrovlny.

Hmotnostní spektrometrie (elektrospray)m/z: 1199(M+Na); 1177
(M+H).

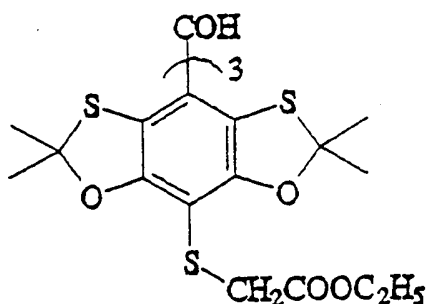
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu :

26,0 hodin

P ř í k l a d 54

Příprava tris-(8- ethoxykarbonylmethylthio- 2,2,6,6- tetra-
methylbenz-/1,2-d: 5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu;
a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpaštěním 1,0 g (1,24 mmolu);
tris-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d' /-bis-(1,3)-oxathiol-
4-yl)-methanolu; ve 25,0 ml tetrahydrofuranu; a vychlazenému
na teplotu minus 70,0°C; bylo přidáno po kapkách, během 5,0 mi-
nut; 5,80 ml n-butyllithia (1,60M roztok v hexanu).

Poté co byla chladicí lázeň odstavena, byla reakční směs
vytemperována během 30,0 minut na teplotu místnosti; a poté po
opětovném vychlazení na teplotu minus 78,0°C; bylo ku směsi
přidáno 0,24 g (7,50 mmolu) síry. Po odstavení chladicí lázně

byla reakční směs vystavena po dobu 5,0 minut působení ultrazvuku; a poté byla ponechána v klidu po dobu 1,0 hodiny.

Poté bylo ku směsi přidáno 10,0 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného; a následně ještě 20,0 ml vody; a po promytí s diethyletherem; a okyselení s 4M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, byla směs vytřepána s diethyletherem. Po vysušení se síranem sodným; a odpaření, byl získaný surový thiol rozpuštěn ve 100,0 acetonitrilu; a po přidání 1,25 ml bromethylacetátu; a 3,0 g uhličitanu draselného, byla tato směs přes noc míchána.

Po odpaření, a následném přidání dichlormethanu, byla směs promyta 2 x s vodou; vysušena se síranem sodným; a odpařena.

Přečištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie bylo získáno 0,60 g (výtěžnost 42%), triesteru.

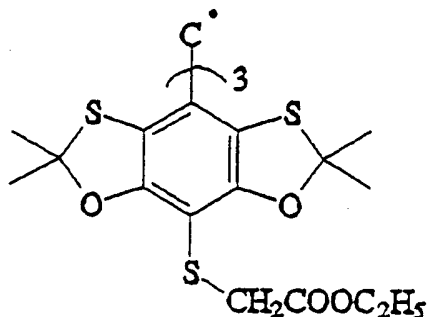
¹H-NMR (dimethylformamid-d₆; 300 HMz):

delta 4,63 (s.; 1H; OH); 4,11 (k.; 6H; CH₂); 3,61 (d.; 6H; CH₂); 1,85 - 1,69 (m.; 36H; CH₃); 1,26 (t.; 9H; CH₃).

P ř í k l a d 55

Příprava tris-(8-ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu

Příslušný strukturní vzorec uveden na další straně.



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,080 g (0,070 mmolu) tris-(ethoxykarbonylmethylthio- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 5,4-d'-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methanolu; v 10,0 ml dichlormethanu, bylo přidáno 0,140 ml (1,11 mmolu) fluoridu boritého. dimethyletherátu; a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 10,0 minut.

Poté, co bylo ku směsi přidáno 40,0 mg (0,22 mmolu) chloridu cínatého; ve 4,0 ml tetrahydrofuranu; a po uplynutí 1,0 hodiny; byla zmíněná směs nalita do směsi vody, a dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta s vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného; vysušena se síranem sodným; a následně byla odpařena.

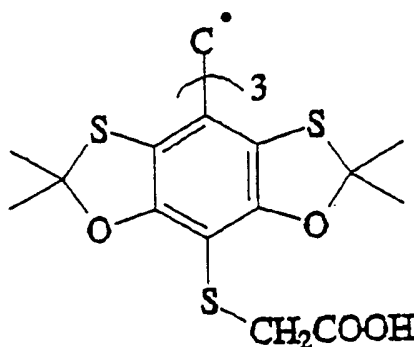
Přečištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie, bylo získáno 26,0 mg (výtěžnost 33%); čistého radikálu.

Elektronová spinová rezonance (acetonitril; 200 G):
singlet; šířka čáry 269 mG.

Hmotnostní spektroskopie (elektrospray) m/z: 1125 (M+)

P ř í k l a d 56

Příprava tris-(8-karboxymethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-
/1,2-d: 5,4-d'/- bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu;
a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Směs, připravená smícháním 0,032 g (0,028 mmolu) tris-
(ethoxykarbonylmethylthio-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:
5,4-d'/-bis-(1,3)-oxathiol-4-yl)-methylu; a 3,0 ml methanolu;
a 1,0 ml; 1%ního vodného roztoku hydroxidu draselného, byla po-
nechána vzájemně reagovat v klidu, po dobu 30,0 minut.

Poté byla reakční směs nalita do směsi 1M vodného roztoku
hydroxidu sodného a dichlormethanu. Po oddělení organické a
vodné fáze byla organická vrstva zlikvidována, a vodná vrstva
byla opatrně okyselena, a následně byla vytřepána s dichlormetha-
nem. Oddělená organická vrstva byla promyta s vodou; vysušena
se síranem sodným; a následně byla odpařena.

Přečištěním zbytku pomocí preparativní, vysokovýkonné ka-
pelinové chromatografie, bylo získáno 0,020 g (výtěžnost 60%);
radikálu trojsytné kyseliny.

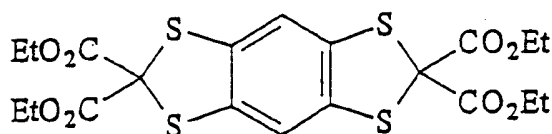
Hmotnostní spektroskopie (elektrospray) m/z: 1041 (m+H)

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 196,0 mG

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (voda; 1,10 mM):
156 při výkonu 1,10 W mikrovlny.

P ř í k l a d 57

Příprava 2,2,6,6-tetra-(ethoxykarbonyl)-benz-1,2-d:5,4-d'-bis-(1,3)-dithiolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu; a za použití deoxygenovaných rozpouštědel.

Ku směsi, připravené smícháním 1,50 g 1,2,4,5-benzotetra-thiolu (7,30 mmolu); a 4,0 g uhličitanu draselného; se 70,0 ml vysušeného dimethylformamidu, byl přidán roztok, připravený rozpuštěním 4,26 g (14,60 mmolu) dibromdiethylmelonátu, ve 15,0 ml dimethylformamidu.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 60,0°C po dobu 65,0 hodin, ^a ~~poté byla nalita do ledu vychlazené vody;~~ ^{do vychlazení na teplotu místnosti vody;} a následně byla vytřepána 2 x se 100,0 ml dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly spojené organické vrstvy promyty 4 x s 50,0 ml vody; vysušeny se síranem sodným, a následně byly odpařeny.

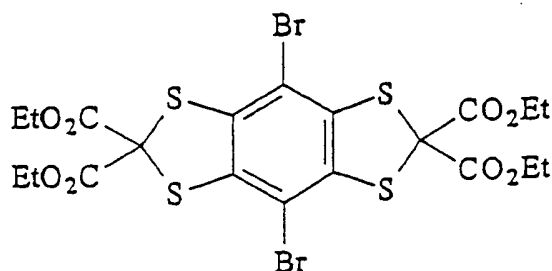
Bylo získáno 3,32 g (výtěžnost 88%) žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

delta 6,97 (s.; 2H;); 4,29 (k.; $J = 7,20 \text{ Hz}$; 8H); 1,28 (t.; $J = 7,20 \text{ Hz}$); 12 H).

P ř í k l a d 58

Příprava 2,2,6,6-tetra-(methoxykarbonyl)-4,8-dibrombenz-/1,2-d; 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiolu



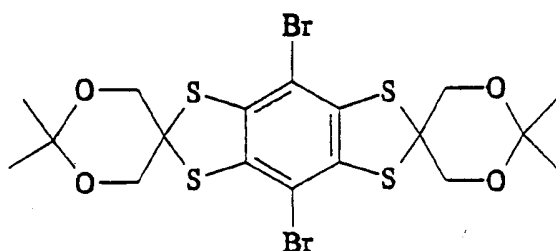
Výtěžek 72%, t.j 10,10 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid- d_6):

delta 4,28 (k.; $J = 7,20 \text{ Hz}$; 8H); 1,21 (t.; $J = 7,20 \text{ Hz}$; 12 H.).

P ř í k l a d 59

Příprava 4,8-dibrombenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl)-3,5-dioxanu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 6,76 g (10,00 mmolu) 2,2,6,6-tetra-(methoxykarbonyl)-4,8-dibrombenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; ve vysušeném tetrahydrofuranu; a vychlazenému na teplotu 0°C; byl přidán po kapkách roztok 17,80 ml (100,0 mmolu) diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL).

Vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin; a poté, co byla ochlazená na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno po kapkách 20,0 ml methanolu, a poté ještě 60,0 ml vody; a pH směsi bylo upraveno pomocí 6M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, na pH 2,0.

Poté byla rozpouštědla, kromě vody, odpařena; a sraženina byla izolována pomocí filtrace. Produkt byl postupně promyt s vodou a s acetonitrilem, vysušen, a poté byl nasuspendován do 600,0 ml vysušeného acetonu. Po přidání 2,52 ml fluoridu boritého. diethyletherátu ku směsi (20,0 mmolu); byla směs míchána po dobu 20,0 minut. Poté bylo ku směsi přidáno 6,0 g pevného uhličitánu draselného; a směs byla míchána po dobu dalších 5 minut.

Po následné filtraci přes krátkou vrstvu oxidu hlinitého, byla rozpouštědla odstraněna odpařením; a zbytek byl mechanicky zpracován, a vyjmut s dichlormethanem; a poté vysušen.

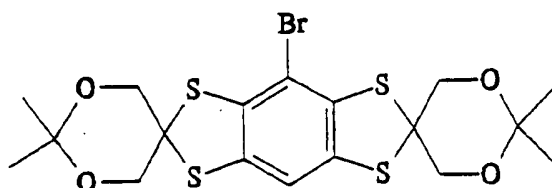
Bylo získáno 1,12 g (výtěžnost 19%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid- d_6):

delta 4,15 (s.; 8H); 1,37 (s.; 12H).

P ř í k l a d 60

Příprava 4-brombenz-/1,2-d:4,5-d'(-bis-(1,3)-dithiol-2,6-di-spiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxanu)-



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,14 g (1,94 mmolu) 4,8-dibrombenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxanu); ve 270,0 ml vysušeného tetrahydrofurenu; v atmosféře argonu; a po vychlazení roztoku na teplotu minus 45,0°C; byl přidán po kapkách roztok n-butyllithia (2,50 M v hexanu; 2,02 mmolu).

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 5,0 minut, byl k ní přidán methanol (3,0 ml); a po vytemperování směsi na teplotu místnosti, byla rozpouštědla odpařena. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu; za použití směsi dichlormethanu a methanolu (99,5 : 0,5); jako elučního činidla.

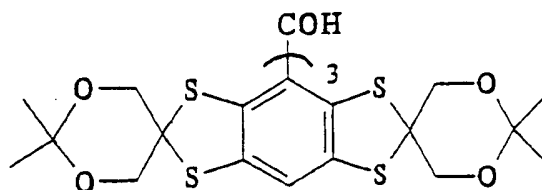
Bylo získáno 0,70 g (výtěžnost 71%) žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

delta 6,80 (s.; 1H); 4,15 (s.; 8H); 1,47 (s.; 12H).

P ř í k l a d 61

Příprava tris-(benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxan)- methanolu



Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 0,99 g(1,94 mmolu) 4-brombenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxanu); do 28,0 ml vysušeného diethyletheru v atmosféře argonu, byl přidán po kapkách roztok n-butyllithia (2,50 M v hexanu; 1,94 mmolu); a poté, po uplynutí 5 minut, byl přidán pomalu roztok, připravený rozpuštěním 0,078 ml (0,64 mmolu) diethylkarbonátu; ve 3,0 ml diethyletheru.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 18,0 hodin, bylo k ní přidáno 5,0 ml ethanolu; a rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením.

Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (20 : 1); jako elučního činidla.

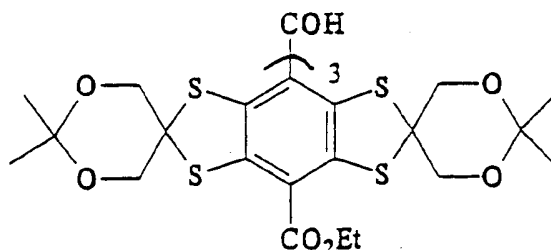
Bylo získáno 0,65 g (výtěžnost 76%); žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

delta 7,16 (s.; 3H); 6,01 (s.; 1H); 3,86 - 4,22 (m.; 24H; 1,43; 1,41; 1,37; 1,32; (4s.; 36H).

P ř í k l a d 62

Příprava tris-(8-ethoxykarbonylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxan)-methanolu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 0,205 g (0,156 mmolu) tris-(benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxan)-methanolu; ve 12,0 ml benzenu, obsahujícího 0,33 ml (2,18 mmolu) N,N, N',N'- tetramethylendiáminu, byl přidán roztok n-butyllithia (1,50 M v pentanu; 2,18 mmolu) (po kapkách).

Vzniklá reakční směs byla poté míchána po dobu 40,0 minut, a poté byla přenesena do jiné reakční baňky, vychlazené na teplotu 0°C; ve které bylo předloženo 1,30 ml (8,82 mmolu) diethylpyrokarbonátu; a 6,0 ml benzenu. Poté, co byla tato reakční směs míchána po dobu 45,0 minut; byl k ní přidán vodný pufr, připravený z dihydrogenfosforečnanu sodného.

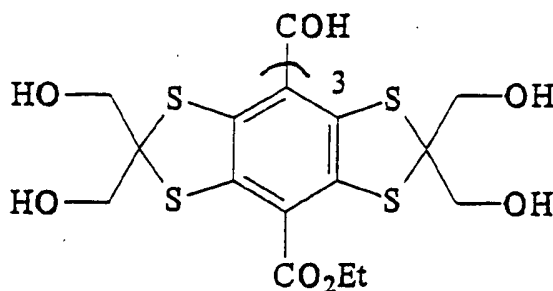
Po oddělení byla organická fáze promyta s vodou; a odpařena. Produkt byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 55,0 mg (výtěžek 23%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,68 (s.; 1H); 4,41 - 4,52 (m.; 6H); 3,86 - 4,21 (m.; 24H); 1,22 - 1,60 (m.; 45H).

P ř í k l a d 63

Příprava tris-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetrahydroxymethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu



Směs, připravená smícháním 55,0 mg (0,0359 mmolu) tris-(8-ethoxykarbonylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl-2,6-dispiro-(4,4-dimethyl-3,5-dioxan)-methanolu; a směsi, připravené ze 20,0 ml ledové kyseliny octové; a 5,0 ml vody; byla míchána při teplotě místnosti po dobu 42,0 hodin.

Poté byla rozpouštědla odstraněna odpařením; a stopy kyseliny byly odstraněny přidavkem benzenu; a následným odpařením. Analýsou, provedenou pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie, byla zjištěna u získaného produktu $> 98\%$ ní čistota.

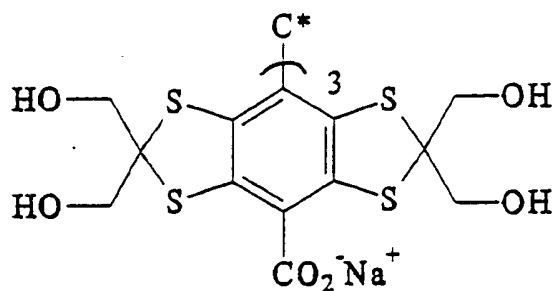
Bylo získáno 42,40 mg (výtěžek 91%); žádaného, v nadpisu uvedeného produktu.

Hmotnosti spektrometrie (ESP^+ ; m/e :

1293 (M^+ ; 68%); 1291 ($M-2$; 100%).

P ř í k l a d 64

Příprava tris-(8-karboxy-2,2,6,6-tetrahydroxymethylbenz-/1,2-d; 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methylu. sodné sole



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 3,40 mg (0,0026 mmolu) tris-(8-ethoxykarboxyl-2,2,6,6-tetrahydroxymethylbenz-/ 1,2-d: 4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-methanolu; ve 2,0 ml acetonitrilu; a vychlazenému na teplotu 0°C; bylo přidáno 0,017 ml kyseliny trifluormethansulfonové; a po uplynutí

15 minut, byl přidán ještě roztok 0,40 mg chloridu cínatého; v 1,0 ml acetonitrilu. Po uplynutí dalších 15,0 minut, byl ku reakční směsi přidán vodný pufr, připravený z dihydrogenfosforečnanu sodného; a rozpouštědla byla odstraněna odpařením.

Zbytek byl nasuspendován do vody; a pH bylo upraveno pomocí 1M vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 12,0. Poté, co byla následně reakční směs míchána po dobu 1,0 hodiny; byla zneutralizována s 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové; a rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením.

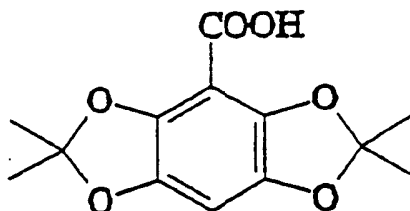
Produkt byl přečištěn pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie.

Bylo získáno 2,0 mg (výtěžek 60%); žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Elektronová spinová rezonance (1,50 mM ve vodě; 100 G):
singlet; šířka čáry 100 mG.

P ř í k l a d 65

Příprava 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové kyseliny



Ve 200,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu bylo v atmosféře argonu rozpuštěno 10,0 g (45,00 mmolu) ; 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxolu; připraveného analogickým postupem, popsáním v mezinárodní patentové přihlášce WO-91/ 12024. Ku vzniklému roztoku, vychlazenému na teplotu minus 20,0°C, bylo přidáno 20,0 ml roztoku n-butyllithia v hexanu (50,0 mmolu). Po vytemperování vzniklé reakční směsi na teplotu místnosti, byla směs přenesena na 150,0 g pevného oxidu uhličitého; a ponechána stát v klidu přes noc.

Po následném přidání 200,0 ml vody, bylo pH směsi upraveno pomocí 2M vodného roztoku hydroxidu sodného na pH 10,0; a po promytí s etherem, byla vodná fáze okyselena s 2M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2,0; a poté byla vytřepána 2 x se 300,0 ml etheru. Spojené organické fáze byly vysušeny se síranem sodným; a následně byly odpařeny.

Bylo získáno 10,70 g (výtěžnost 89%) žádaného, v nadpise uvedeného, čistého produktu.

¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz):

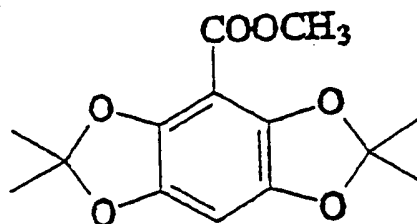
delta 6,50; (s.; 1H); 1,71 (s.; 12H);

¹³C-NMR (CDCl₃; 75 MHz):

delta 165,10; 140,90; 119,80; 98,90; 97,30; 25,60.

P ř í k l a d 66

Příprava 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové kyseliny; methylesteru



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 10,0 g (38,0 mmolu) 2,2,6,6-tetramethylbenz-^{kyselinu}/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dioxol-4-karboxylové, ve 100,0 ml dimethylformamidu; bylo přidáno 15,20 g (110,00 mmolu) uhličitanu draselného; a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 55,0°C po dobu 30,0 minut.

Po ochlazení směsi na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno 15,60 g (110,0 mmolu) methyljodidu; a tato reakční směs byla míchána přes noc. Vzniklá sraženina byla odfiltrována; a roztok byl odpařen. Zbylý zbytek byl rozpuštěn v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného; a etheru. Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva zlikvidována, a organická vrstva byla vysušena se síranem sodným; zfiltrována; a odpařena.

Bylo získáno 9,40 g (výtěžnost 88%) žádaného; v nespise uvedeného; čistého produktu.

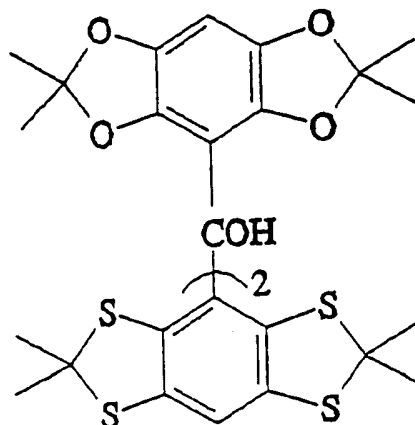
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,44 (s.; 1H); 3,85 (s.; 3H); 1,65 (s.; 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz):

delta 163,40; 140,80; 140,60; 119,00; 99,90; 99,40; 51,90; 25,60.

Příprava bis-(2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 2,86 g (10,0 mmolu) 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; připravenému analogickým postupem, popsaným v mezinárodní patentové přihlášce; WO-91/12024; ve 75,0 ml bezvodého tetrahydrofuranu; a vychlazenému na minus 70,0°C, bylo přidáno 4,40 ml roztoku n-butyllithia v hexanu (2,5M roztok).

Vzniklá reakční směs byla vytemperována na teplotu místnosti; a bylo k ní přidáno 1,40 g (5,00 mmolu); 4-methoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxolu; ve formě pevné látky. Po uplynutí 1,0 hodiny byla reakční směs smíchána s nasyceným vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného; a po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva zlikvidována; a organická vrstva byla odpařena.

Získaný zbytek byl po rozpuštění v dichlormethanu promyt s vodou; a vysušen se síranem sodným. Zbylý produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií, za použití směsi dichlormethanu a heptanu; (1 : 1); jako elučního činidla.

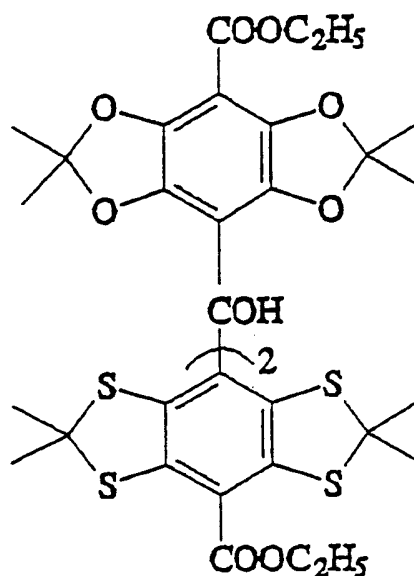
Bylo získáno 1,80 g (výtěžnost 44%) žádaného; v nadpi-
se uvedeného, čistého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 7,20 (široký s.; 2H; ArH); 6,39 (s.; 1H; ArH); 4,79
(s.; 1H; OH); 1,82 - 1,56 (m.; 24H; CH_3); 1,53 (s.; 6H;
 CH_3); 1,46 (s.; 6H; CH_3).

P ř í k l a d 68

Příprava bis-(8- ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-
d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono- (8- ethoxykarbonyl-
2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-4-
yl)- methanolu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním (v atmosféře argonu); 0,50 g (0,61 mmolu); bis-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/ 1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v 6,60 ml vysušeného benzenu, bylo přidáno 2,44 ml roztoku n-butyllithia v pentanu (1,50 M roztok); a 0,545 ml (3,66 mmolu) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu .

Vzniklá reakční směs byla vystavena po dobu 25,0 minut působení ultrazvuku; a poté byla pomalu přidána ku roztoku, připravenému rozpuštěním 7,20 ml (59,40 mmolu) diethylkarbonátu, v 16,0 ml vysušeného benzenu. Poté, co byla tato reakční směs míchána po dobu 1,50 hodiny; bylo k ní přidáno 50,0 ml vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Oddělená organická vrstva byla promyta s vodou; vysušena se síranem sodným a následně byla odpařena. Zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 130,0 mg (výtěžnost 21%) žádaného; v nadpi-se uvedeného produktu, v čisté formě.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

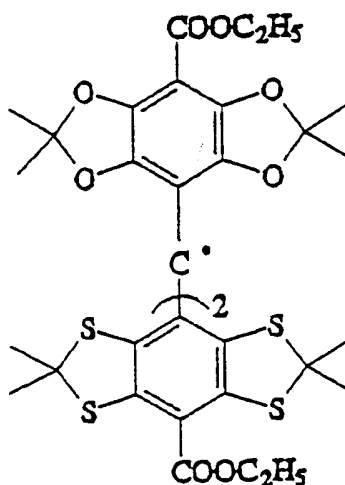
delta 4,98 (s.; 1H); 4,28 - 4,37 (m.; 6H); 1,48 - 1,79 (m.; 36H); 1,46 (t., 6H; J 7,00 Hz); 1,38 (t.; 3H; J 7,0 Hz) .

$^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 75 MHz):

delta 166,20; 166,00; 162,90; 141,90; 141,60; 141,20;
140,80; 140,40; 140,00; 136,60; 134,50; 129,90; 128,50;
128,10; 127,80; 127,20; 120,30; 118,90; 111,90; 101,10;
80,60; 62,10; 61,00; 60,30; 60,20; 59,80; 59,20;
34,40; 34,30; 33,50; 28,80; 28,10; 27,00; 26,90;
26,50; 25,80.

P ř í k l a d 69

Příprava bis- (8- ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4- yl)-methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 520,0 mg (0,501 mmolu); bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl)2,2,6,6 - tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; v 15,0 ml vysušeného a odplyněného dichlormethanu; spolu s přidáním 95,0 mg (0,501 mmolu) chloridu cínatého; a 5,0 ml acetonitrilu; bylo přidáno 70,0 μ L (0,557 mmolu) fluoridu boritého. diethyletherátu; a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 20,0 minut.

Poté, co bylo ku směsi přidáno 80,0 ml dichlormethanu; byla směs promyta s 80,0 ml odplyněné vody. Organická vrstva byla poté odečlena; vysušena se síranem hořečnatým; a odpařena.

Zbýlý produkt byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 110,0 mg (výtěžnost 22%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

Elektronová spinová rezonance (tetrahydrofuran; 200 G):
singlet; šířka čáry 325,0 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (tetrahydrofuran;
2,10 mM):

156 při výkonu 4,0 W mikrovlny.

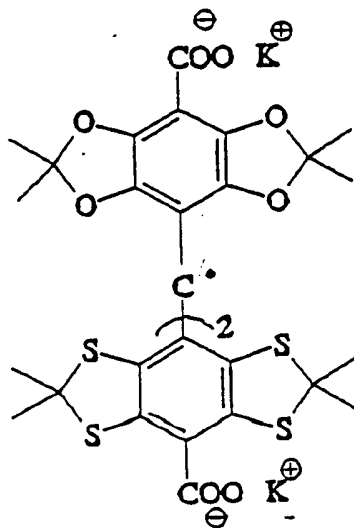
Měření stability :

Poločas v acetonitrilu bez eliminace přístupu vzduchu:

2000 hodin.

P ř í k l a d 70

Příprava bis- (8- kalium-karboxylat- 2,2,6,6-tetramethylbenz-
/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- kalium -
karboxylat - 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis -
(1,3)- dioxol- 4-yl)- methylu



Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 132,0 mg (0,129 mmolu) bis-(8- ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis- (1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/ -bis- (1,3)- dioxol-4-yl)- metylu; v 10,0 ml ethanolu, bylo přidáno 5,0 ml (1,0 M) vodného roztoku hydroxidu draselného, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 50,0°C přes noc.

Po následném odpaření ethanolu, byla směs míchána ještě 1,0 hodinu při teplotě 50,0°C ; a poté byla okyselena pomocí 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze byla vytřepána s etherem; a organická fáze byla po oddělení vysušena se síranem hořečnatým; zfiltrována a následně byla odpařena. Produkt byl přečištěn preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií; a jednotlivé frakce byly odpařeny, a ku zbytku byla přidána voda. Vodná vrstva byla vytřepána s etherem, a po oddělení byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým , zfiltrována a odpařena. Produkt byl rozpuštěn přidáním vody, a 0,387 ml (0,387 mmolu) 1M vodného roztoku hydroxidu draselného. Vzniklý roztok byl lyofilizován.

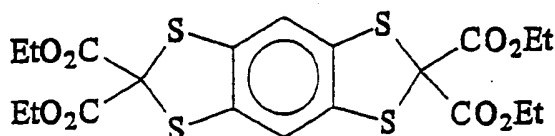
Bylo získáno 101,0 mg (výtěžek 75%), žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):

singlet; šířka čáry 105 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (zvýšení; 6,90 mM): 219 při výkonu 0,012 W mikrovlny.

Příprava tetraethylesteru kyseliny benz-/1,2-d:4,5-d/- bis-(1,3)-dithiol-2,2,6,6-tetrakarboxylové



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 1,50 g (7,28 mmolu) 1,2,4,5-benzentetrathiolu; ve 55,0 ml vysušeného dimethylformamidu; bylo přidáno 4,0 g uhličitanu draselného; spolu s 4,26 g (14,60 mmolu) 2,2-dibrommalonátu ethylesteru.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin; a poté při teplotě 60,0°C po dobu dalších 5,0 hodin. Poté byla směs nalita do směsi ledu a vody (200 g - 200,0 ml); a vytřepána 2 x s 250,0 ml ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly spojené organické fáze promyty 4 x se 100,0 ml vody; vysušeny se síranem sodným; a odpeřeny.

Zbýlý surový produkt byl promyt až do dostatečně přijatelné čistoty tak, aby mohl být použit v dalším stupni bez jakéhokoliv čištění.

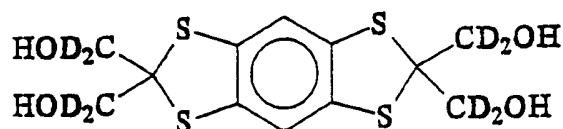
Bylo získáno 3,05 g (výtěžek 80%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3):

delta 6,91 (s.; 2H); 4,29 (k.; $J = 7,20$ Hz; 8H); 1,28 (t.; $J = 7,20$ Hz; 12H).

P ř í k l a d 72

Příprava 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl- d_2)-benz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)- dithiolu



Do horního oddílu vysušeného Soxlethova přístroje bylo předloženo 5,0 g (9,65 mmolu) tetraethylesteru kyseliny benz-/1,2-d:4,5-d'-bis-(1,3)-dithiol-2,2,6,6-tetrekarboxylové kyseliny; a dolní části, reakční baňce s kulatým dnem, bylo předloženo 1,62 g (38,60 mmolu) deuteridu hlinitanu lithného; a 300,0 ml diethyletheru.

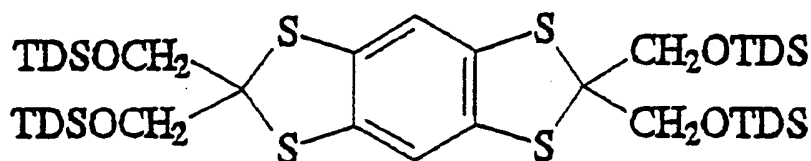
Ether byl zahříván za refluxu pod zpěrným chladičem po dobu 20,0 hodin; a poté byla reakční směs ochlazena. Po přidání (po kapkách) 150,0 ml methanolu; a 50,0 ml vody, byla směs okyselena s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (20,0 ml); a objem byl odpařením rozpouštědla za vakua snížen na 50,0 ml. Bíle zbarvená pevná látka byla odfiltrována; promyta 2 x se 25,0 ml vody; a vysušena.

Bylo získáno 3,15 g (výtěžnost 91%); žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; dimethylsulfoxid- d_6):
delta 7,06 (2,2OH); 5,45 (š.s.; 4H).

P ř í k l a d 73

Příprava 2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz/-1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,80 g (2,20 mmolu) 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz/-1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; ve 20,0 ml dimethylformamidu; bylo přidáno 1,10 g imidazolu (15,80 mmolu); (a vychlazenému na teplotu 0°C;) bylo dále přidáno po kapkách, během 2,0 minut; 2,80 g (15,80 mmolu) dimethylhexylsilylchloridu.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 48,0 hodin; a poté byla nalita do směsi ledu a vody. Po přidání 100,0 ml dichlormethanu byly organická a vodná fáze odděleny; a organická vrstva byla promyta s 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové; a 3 x se 100,0 ml vody. Po vysušení se síranem sodným byla organická fáze odpařena; a zbylý produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií, za použití směsi dichlormethanu a heptanu, (1 : 9); jako elučního činidla.

Bylo získáno 1,10 g (výtěžnost 52%), žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 6,84 (s.; 2H; ArH); 3,94 (s.; 8H; CH_3); 1,62 (septet; 4H; $J = 6,80$ Hz; CH); 0,88 (d.; 24H; $J = 6,80$ Hz); 0,84

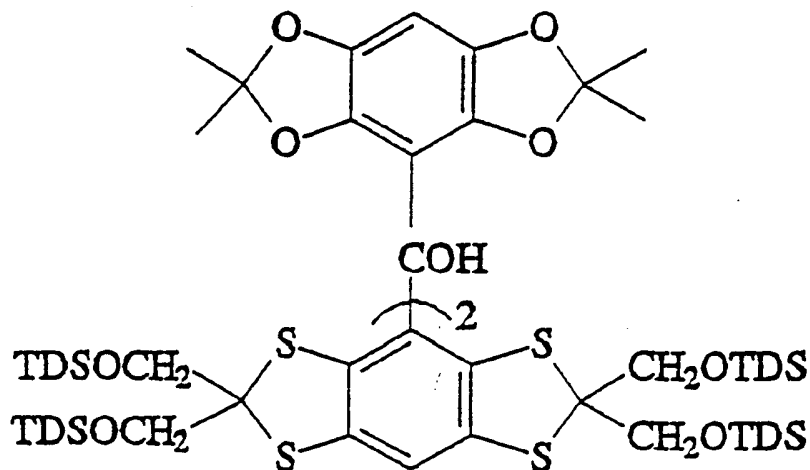
(s.; 24H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$.

^{13}C -NMR (CDCl_3 ; 75,0 MHz):

delta 134,30; 115,80; 74,20; 65,00; 34,20; 25,10; 20,30;
18,60; -3,60.

P ř í k l a d 74

Příprava bis-(2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-
benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6 -
tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu



Dále popisovaná reakce byla prováděna v atmosféře argonu.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 7,0 g (7,60 mmolu) 2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiolu; ve 50,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu; a vychlazenému na teplotu minus 70,0°C; bylo přidáno 5,0

ml roztoku n-butyllithia v hexanu (1,60M roztok); a vzniklá reakční směs byla po vytemperování na teplotu místnosti míchána po dobu 1,0 hodiny.

Poté bylo odpařeno ze směsi za vakua při teplotě místnosti rozpouštědlo; a ku směsi bylo přidáno 20,0 ml diethyletheru ; a poté v jedné dávce 0,80 g (2,90 mmolu) 4-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxolu. Poté byla tato reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 12,0 hodin; a následně byla nalita do roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Po oddělení vodné a organické fáze byla vodná fáze vytřepána 2 x se 100,0 ml diethyletheru. Organické fáze byly poté vysušeny se síranem sodným; a odpařeny. Zbytek byl přečištěn pomocí preparativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie.

Bylo získáno 3,70 g (výtěžek 62%) žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

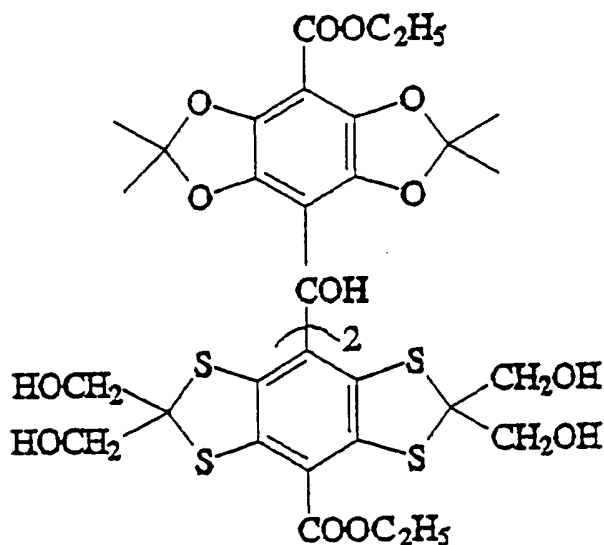
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz);

delta 6,80 (s.; 2H; ArH); 6,26 (s.; 1H; ArH); 4,95 (s.; 1H; OH); 3,80 (š.m.; 16H, CH_2); 1,50 (š.m.; 20H; CH_3 + CH); 0,90 (d.; 48H; CH_3); 0,70 (s.; 48H; CH_3); 0,20 (2s.; 48H; Si (CH_3)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 75,0 MHz);

delta 141,50; 140,30; 139,60; 131,70; 118,60; 117,10; 108,10; 94,40; 80,00; 65,40; 34,10; 25,90; 25,00; 20,30; 18,70; -3,30.

Příprava bis-(8- ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/- bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d:4,5-d'/- bis-(1,3)- dioxol-4-yl)-methanolu



Ku roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 3,20 g (1,54 mmolu) bis-(2,2,6,6-tetra-(dimethylhexylsilyloxymethyl)-benz-/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)- methanolu; ve 12,80 ml heptanu; a 10,70 ml vysušeného benzenu, spolu se 3,20 ml (21,60 mmolu) N,N,N',N'- tetramethylen-diamu; a vychlazenému na teplotu minus 22,0°C; bylo přidáno 14,40 ml roztoku n-butyllithia v pentanu (1,50M roztok).

Vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě minus 22,0°C po dobu 3,0 hodin; a poté byla přenesena do roztoku, připraveného ze 12,80 ml (87,0 mmolu) diethylpyrokarbonatu; ve 23,0 ml heptanu; a 23,0 ml vysušeného benzenu; udržovaného stále na teplotě minus 22,0°C.

Poté, co byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, byla míchána po dobu další 1,0 hodiny; a následně bylo k ní přidáno 40,0 ml nasyceného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného.

Poté byla reakční směs míchána po dobu další 1,0 hodiny, a po oddělení, organická fáze byla promyta 2 x se 100,0 ml vody; a 2 x se 100,0 ml acetonitrilu. Poté byla heptan-benzenová fáze odpařena; a zbytek byl rozpuštěn ve 25,0 ml tetrahydrofuranu. Po přidání 20,0 ml roztoku tetrabutylamoniumfluoridu ve 20,0 ml tetrahydrofuranu (20,0 mmolu); byla směs míchána přes noc.

Po odpaření rozpouštědla, byl zbytek vytřepán mezi 300,0 ml vody; a 300,0 ml ethylacetátu; a po oddělení obou fází, byla organická fáze promyta se 2 x 100,0 ml vody; poté byla vysušena se síranem sodným; a odpařena.

Zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

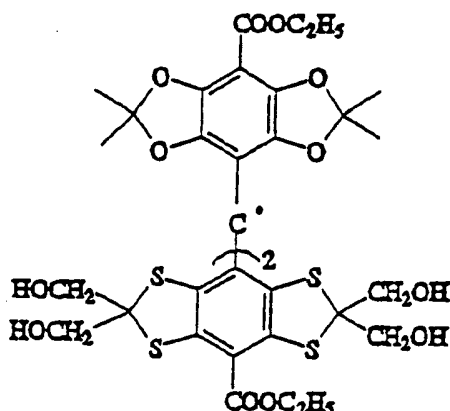
Bylo získáno 400,0 mg (výtěžnost 22%); žádaného; v nadpise uvedenéh produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz):

delta 5,78 - 5,92 (m.; 6H); 5,03 - 5,52 (m.; 24H); 2,98 - 3,21 (m.; 12H); 2,90 (t.; 6H; $J = 7,00 \text{ Hz}$); 2,84 (t.; 3H; $J = 6,90 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 76

Příprava bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methylu



Ky roztoku, připravenému v atmosféře argonu rozpuštěním 294,0 mg (0,25 mmolu) bis-(8-ethoxykarbonyl-2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-/1,2-d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl- 2,2,6,6- tetramethylbenz-/1,2 - d: 4,5-d'/-bis-(1,3)-dioxol-4-yl)-methanolu; ve 70,0 ml acetonitrilu, a vychlazenému na teplotu 0°C, bylo přidáno 190,0 μ L (2,20 mmolu) kyseliny trifluormethanové.

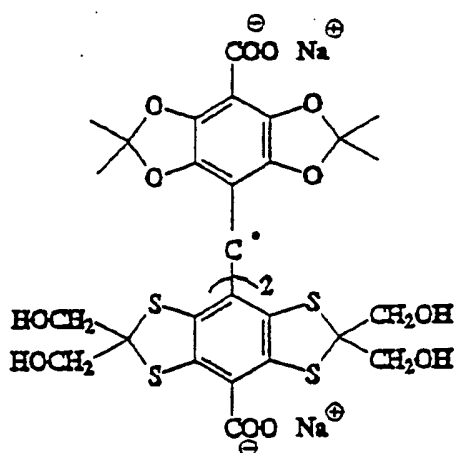
Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 3,0 minut; a poté k ní bylo přidáno 48,0 mg (0,25 mmolu) chloridu cínatého; rozpuštěného v 7,0 ml acetonitrilu. Po uplynutí 1,0 minuty, bylo ku směsi přidáno 50,0 ml nasyceného vodného roztoku dihydrigenfosforečnanu sodného. Po oddělení byla vodná fáze promyta 2 x se 50,0 ml acetonitrilu; a spojené organické fáze byly vysušeny se sírenem sodným; a následně byly ~~odpářeny~~. Zbytek byl přečištěn preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií.

Bylo získáno 176,0 mg (výtěžek 61%); žádaného; v nadpise uvedeného produktu.

Elektronová spinová rezonance (voda; 200 G):
singlet; šířka čáry 433,0 mG.

P ř í k l a d 77

Příprava bis-(8-karboxy-2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl--benz-
/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8- karboxy-2,2,
6,6-tetramethylbenz-(1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-4-yl))-
methylu. sodné sole



Roztok, připravený rozpuštěním 316,0 mg (0,275 mmolu)
bis-(8- ethoxykarbonyl)- 2,2,6,6-tetra-(hydroxymethyl)-benz-
/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dithiol-4-yl)-mono-(8-ethoxykarbonyl-
2,2,6,6-tetramethylbenz-/1,2-d: 4,5-d' /-bis-(1,3)-dioxol-4-yl))-
methylu; ve směsi 3,0 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodné-
ho; 1,50 ml vody; a 3,0 ml ethanolu; byl míchán při teplotě
místnosti po dobu 15,0 minut.

Poté, co byl ethanol odstraněn odpařením, byl zbytek mí-
chán při teplotě místnosti ještě další 2,0 hodiny. Po odpaře-
ní téměř do sucha, byla čistá kyselina (240,0 mg; výtěžek 82%);
izolována preparativní, vysokovýkonnou kapalinovou chromatagra-
fií; a následnou lyofilizací.

Kyselina byla konvertována na sodnou sůl přidáním 50,0 ml
vody, a následnou úpravou pH na pH 7,0 pomocí 1M vodného roz-

09.02.98

- 139 -

toku hydroxidu sodného; a lyofilizací.

Elektronová spinová rezonance (3,40M ve vodě; 200 G):
singlet; šířka čáry 120 mG.

Zvýšení dle Overhauserovy nukleární analýsy (vodný roztok,
podobně jako je uvedeno výše) :

164,0 při výkonu 5,0W mikrovlny

Měření stability:

Poločas ve vodě bez eliminace přístupu vzduchu :

120,0 hodin.

Zastupuje:

09.02.98

- 140 -

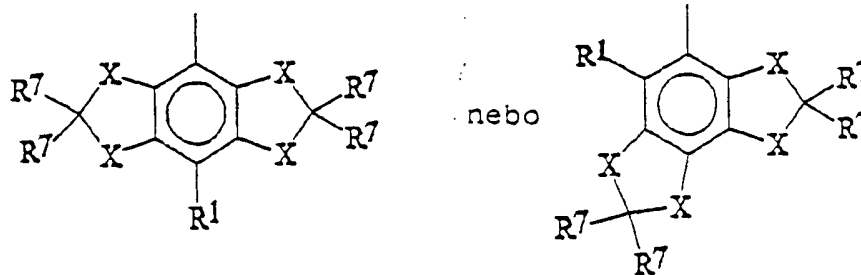
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Volné radikály s vysokou stálostí obecného vzorce I



kde

Ar^1 , stejné nebo různé, znamenají aromatickou skupinu, popřípadě substituovanou, přičemž nejméně jedna ze skupin Ar^1 znamená skupinu Ar^3 vzorce



kde

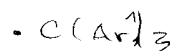
X stejné nebo různé znamená atom kyslíku nebo síry nebo skupinu CO nebo $S(O)_n$, kde n znamená celé číslo 1 až 3, za předpokladu, že nejméně jedna ze skupin X znamená atom síry nebo skupinu $S(O)_n$,

R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin -M, -XM, -X- Ar^2 nebo - Ar^2 , kde M znamená skupinu, umožňující rozpustnost ve vodě a Ar^2 znamená 5 až 10-členný aromatický kruh, popřípadě substituovaný skupinou M a

R^7 stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo zbytek uhlovodíku nebo solubilizační skupinu M nebo tvoří dvě skupiny R^7 spolu s atomem, na nějž jsou vázány

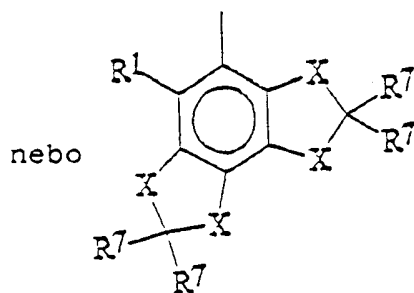
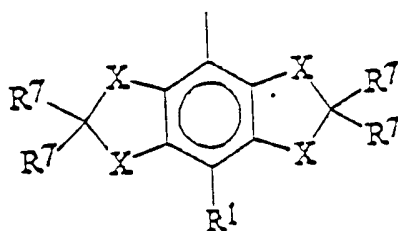
karbonylovou skupinu nebo 5 až 8-člennou cykloalkylidenovou, mono- nebo dioxacykloalkylidenovou, mono- nebo diazacykloalkylidenovou nebo mono- nebo dithia-
cykloalkylidenovou skupinu, přičemž atom uhlíku, na
nějž je skupina vázána, může být nahrazen atomem kře-
míku a v případě, že R^7 má význam, odlišný od atomu
vodíku, může být tato skupina substituována hydroxy-
skupinou, popřípadě alkoxylovanou, popřípadě hydroxy-
lovanou acyloxyskupinou nebo alkylovou skupinou nebo
solubilizační skupinou M,

jakož i analogy nebo soli těchto látek.



2. Volné radikály podle nároku 1, v nichž každá ze
skupin Ar^1 nezávisle znamená popřípadě substituovaný 5-
až 7-členný uhlíkový nebo heterocyklický aromatický kruh,
popřípadě nesoucí nejméně jeden kondenzovaný uhlíkový nebo
heterocyklický kruh.

3. Volné radikály podle nároku 1, v nichž každá ze
skupin Ar^1 , odlišných od Ar^3 znamená skupinu Ar^1 vzorce



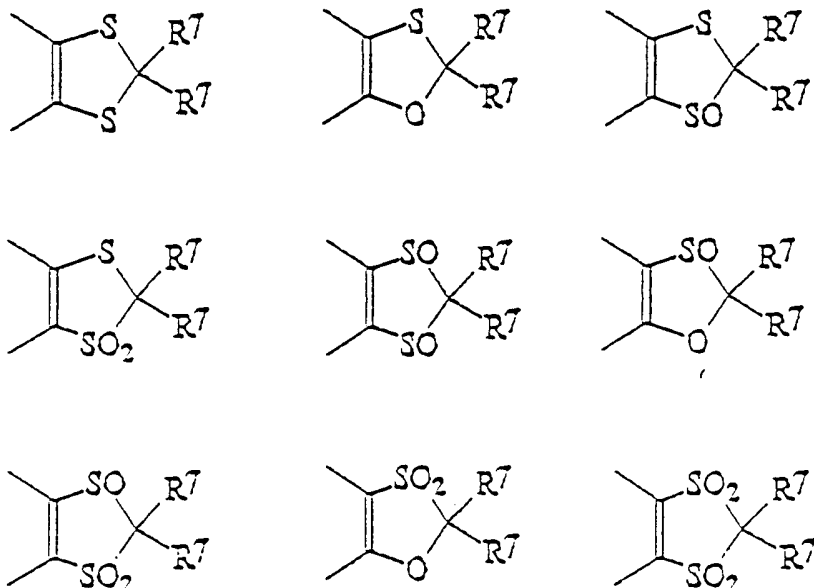
kde

X, stejné nebo různé znamenají O, S, CO nebo $S(O)_n$ a

n, R^1 a R^7 mají význam, uvedený v nároku 1.

4. Volné radikály podle nároku 3, v nichž v každé ze skupin Ar^1 znamená skupina X atom kyslíku a R^7 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě hydroxylovaný.

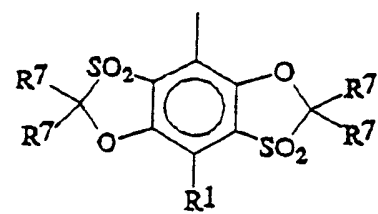
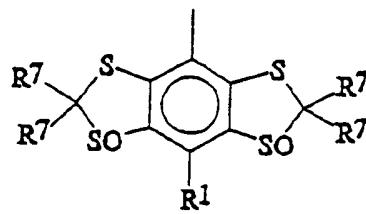
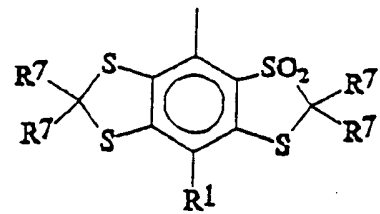
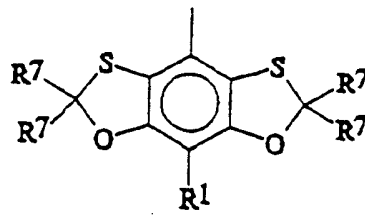
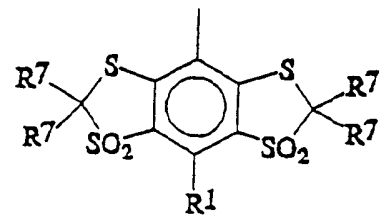
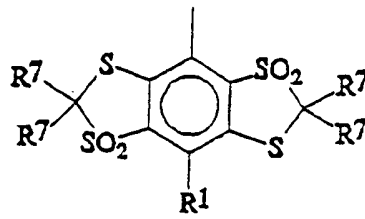
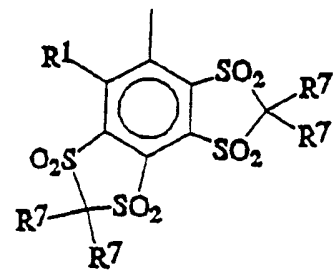
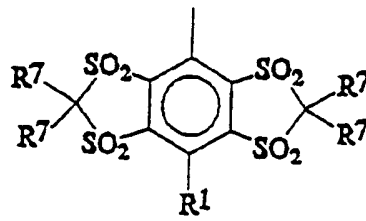
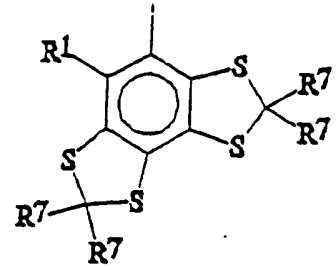
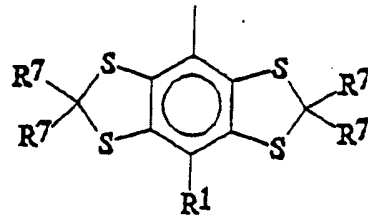
5. Volné radikály podle nároku 1, v nichž skupina Ar^3 je tvořena aromatickým kruhem, nesoucím kondenzované kruhy ze skupiny



kde R^7 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě hydroxylovaný.

6. Volné radikály podle nároku 1, obsahující nejméně jednu skupinu Ar^3 ze skupiny

09.02.98

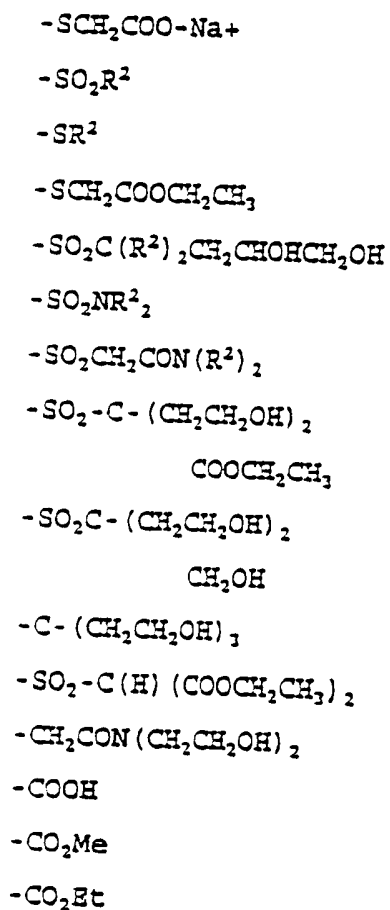


kde

R^7 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě hydroxylovaný a

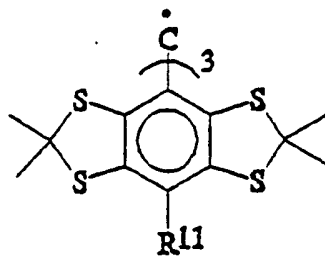
R^1 má význam, uvedený v nároku 1.

7. Volné radikály podle nároku 6, v nichž R^1 znamená atom vodíku nebo některou z následujících skupin

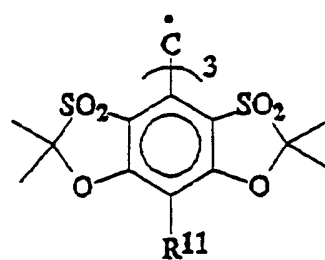


kde R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě hydroxylovaný.

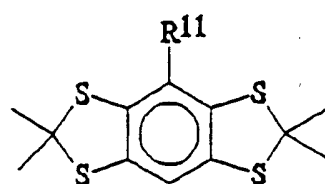
8. Volné radikály podle nároku 1, vzorce Ia, Ib, Ic nebo Id



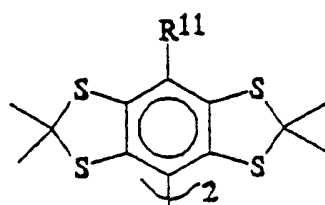
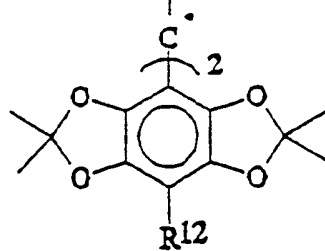
(Ia)



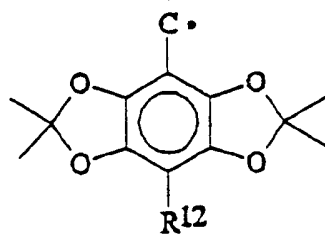
(Ib)



(Ic)



(Id)



kde R^{11} a R^{12} jsou skupiny, uvedené ve významu R^1 v nároku 1,

jakož i soli těchto látek.

9. Volné radikály podle nároku 8, v nichž R^{11} a v případě přítomnosti i R^{12} se volí ze skupiny atom vodíku, SCH_3 , $SCH_2CO_2CH_2CH_3$, SCH_2COOH , $SO_2N(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH$, SO_2NH_2 , $SO_2NCH_2CH_2OH$ a $SO_2NCH_2CHOHCH_2OH$.

10. Kontrastní prostředek pro zobrazování magnetickou rezonancí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou složku fyziologicky přijatelný volný radikál podle nároku 1, spolu s nejméně jedním farmakologicky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

11. Způsob zobrazování magnetickou rezonancí, při němž se do organismu člověka nebo jiného živočicha aplikuje činidlo pro zvýraznění signálu magnetické rezonance za vzniku obrazu alespoň části tohoto subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako činidlo pro zvýraznění signálu aplikuje volný radikál obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho sůl.

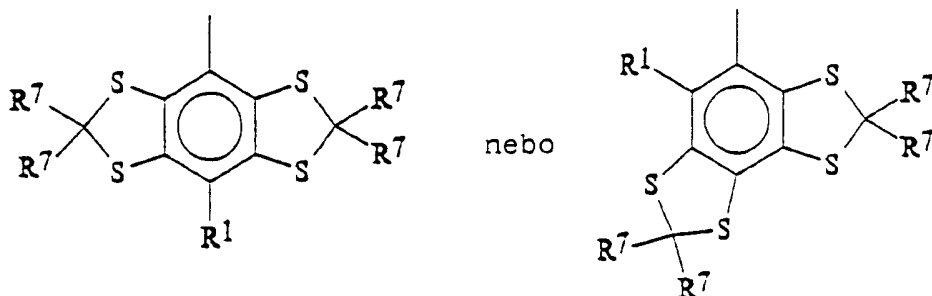
12. Kontrastní prostředek pro zobrazování pomocí ESR, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou složku fyziologicky přijatelný volný radikál podle nároku 1 spolu s nejméně jedním farmakologicky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

13. Způsob zobrazování pomocí ESR, při němž se do organismu člověka nebo jiného živočicha aplikuje činidlo pro zvýraznění ESR-signálu za vzniku obrazu alespoň části tohoto subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

jako činidlo pro zvýraznění signálu aplikuje volný radikál obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho sůl.

14. Volný radikál podle nároku 1, v němž každá ze skupin Ar^1 znamená aromatickou skupinu, substituovanou solubilizační skupinou M a nesoucí dva kondenzované heterocyklické kruhy s obsahem síry, z nichž každý je substitován nejméně jednou solubilizační skupinou M.

15. Volné radikály podle nároku 14, v nichž každou ze skupin Ar^1 je možno vyjádřit vzorcem



kde

R^1 znamená skupinu $COOR^5$ nebo $COOM^1$, kde

R^5 znamená vodík nebo popřípadě hydroxylovaný, popřípadě aminovaný, popřípadě alkoxylovaný, popřípadě karboxylovaný alkyl, oxoalkyl, alkenyl nebo alkaryl a M^1 znamená ekvivalent fyziologicky přijatelného kationtu,

R^7 stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo zbytek uhlovodíku, jako alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonyl nebo karbamoyl a v případě, že R^7 má význam, odlišný od atomu vodíku, znamená skupinu,

popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou, popřípadě alkoxylovanou, popřípadě hydroxylovanou acyloxyskupinu nebo alkylovou skupinu a současně nejméně jedna skupina R^7 na každém kondenzovaném kruhu znamená solubilizační skupinu, zlepšující rozpustnost ve vodě, to znamená skupinu, odlišnou od atomu vodíku a nesubstituované alkylové skupiny,

jakož i deuterované analogy, prekurzory nebo soli těchto látek.

16. Volné radikály podle nároku 1,

tris(8-karboxy-2,2,6,6-tetrahydroxymethylbenzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)dithiol-4-yl)methyl,

bis-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetrakis-(2H_3 -methyl)-benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)dithiol-4-yl)-mono-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetrakis-(2H_3 -methyl)benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)dioxol-4-yl)methyl nebo

bis-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetrakis-(hydroxy- 2H_2 -methyl)-benzo/1,2-d:4,5-d'/-bis-(1,3)dithiol-4-yl)mono-(8-karboxylát sodný-2,2,6,6-tetramethylbenzo/1,2-d:4,5-d'/-bis(1,3)-dioxol-4-yl)methyl.

17. Použití volných radikálů podle nároku 1 k provádění oximetrie.

Zastupuje: