

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228139

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 22 11 78

[21] [PV 6984-80]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 25 11 77
[14479/77] Švýcarsko

[40] Zveřejněno 15 09 83

[45] Vydáno 15 07 86

[51] Int. Cl.⁵
C 07 D 311/62

[72]

Autor vynálezu

ALBAN ALBERT dr., AVULLY, COURBAT PIERRE dr., NYON,
WEITH ANDRÉ dr., PRANGINS (Švýcarsko)

[73]

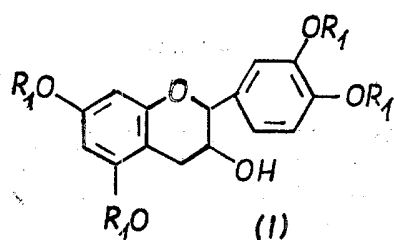
Majitel patentu

ZYMA SA, NYON (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby O-substituovaných derivátů 3-(+)-kvanidolu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby O-substituovaných derivátů 3-(+)-kvanidolu obecného vzorce I

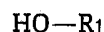


kde

R₁O znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkoxykupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyethoxykupinou o 3 až 6 atomech uhlíku nebo benzoyl, popřípadě substituovaný atomech halogenu, alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku, benzyl, popřípadě substituovaný alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku na aromatickém jádře, zbytek karboxylové kyseliny alifatické o 1 až 4 atomech uhlíku nebo zbytek této kyseliny, esterifikované alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci tetraalkalická sůl 3-(+)-kvanidolu s

2

reaktivním esterem alkoholu obecného vzorce



kde

R₁ má svrchu uvedený význam.

V případě, že R₁ znamená nižší alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, jde v první řadě o methyl nebo ethyl. Tento zbytek je popřípadě dále substituován alkoxylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methoxykupinou nebo ethoxykupinou nebo alkoxyethoxykupinou o 3 až 6 atomech uhlíku v první řadě methoxyethoxykupinou.

V případě, že R₁ znamená nižší alkyl o 2 až 5 atomů uhlíku, v první řadě jde o

allyl,
methallyl,
2-butenyl nebo
2-pentenyl.

Z možných významů substituentů R₁ je třeba uvést zvláště

allyl,
methallyl,
ethylallyl,
2-butenyl,

2-pentenyl,
methoxymethyl,
ethoxymethyl,
methoxyethoxymethyl,
acetonyl,
propionylmethyl,
cinamyl,
fenacyl,
benzyl,
2-methylbenzyl,
4-methylbenzyl,
4-terc.butylbenzyl,
4-methoxybenzyl,
4-ethoxybenzyl.

Sloučeniny, které obsahují skupiny, vhodné pro tvorbu soli, například volné karboxylové skupiny se mohou nacházet ve volné formě nebo ve formě jejich solí. V případě, že sloučenina obsahuje volnou karboxylovou skupinu, jde například o kovové soli, zvláště soli s alkalickými kovy, například o soli sodné nebo draselné, dále o soli s kovy alkalických zemin, například soli hořečnaté nebo vápenaté nebo o soli amonné, například soli s amoniakem nebo s organickými zásadami, jako jsou nižší trialkylaminy, například trimethylamin nebo triethylamin, jde zejména o netoxické, z farmaceutického hlediska použitelné soli. Tyto soli je možno získat například tak, že se na volnou sloučeninu působí hydroxidem nebo uhličitánem zvoleného kovu, amoniakem nebo některým z uvedených aminů, je možno užít také příslušných iontoměničů nebo organokovových sloučenin.

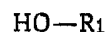
Sloučeniny, které obsahují zásadité skupiny, mohou tvořit také adiční soli s kyselinami. Také v tomto případě jde zejména o netoxické, z farmaceutického hlediska použitelné soli, které se tvoří například s anorganickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, mimoto je možno užít organické kyseliny karboxylové nebo sulfonové, například alifatické, cykloalifatické, cykloalifatickoalifatické, aromatické, arylalifatické, heterocyklické nebo heterocyklickoalifatické, jako jsou například kyselina octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, fenyloctová, benzoová, 4-aminobenzoová, anthranilová, 4-hydroxybenzoová, salicylivá, aminosalicilová, embonová nebo nikotinová, kyselina methansulfonová, ethansulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, ethylsulfonová, fenylsulfonová, p-ethylfenylsulfonová, naftalensulfonová, sulfanylová nebo cyklohexylsulfamová. Soli těchto druhů je možno získat například tak, že se na volné sloučeniny s obsahem zásaditých skupin působí kyselinou nebo příslušnými aniontoměniči.

Reaktivním esterem je zvláště ester se silnou anorganickou kyselinou, v první řadě s kyselinou halogenovodíkovou, například chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou nebo organickou sulfonovou kyselinou, s výhodou

nižší kyselinou alkansulfonovou, například methansulfonovou nebo ethansulfonovou nebo s kyselinou benzensulfonovou, popřípadě substituovanou na benzenovém jádru methylovou skupinou nebo atomem chloru nebo bromu, například kyselinou p-toluensulfonovou nebo p-brombenzensulfonovou.

Tímto způsobem se získávají deriváty 3-(+)-kyanidolu, v němž všechny čtyři hydroxyskupiny na fenylových jádrech jsou substituovány. Z těchto tetraetherů byl již připraven laboratorním způsobem 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-(+)-3-kyanidol způsobem, popsaným v publikaci K. Weinges, D. Seiler, Liebigs Ann. Chem. 714 193 až 204 (1968). Tento způsob spočívá v tom, že se působí na 3-(+)-kyanidol v acetonovém nebo benzylchloridovém roztoku za přítomnosti jodidu draselného nebo uhličitanu draselného v dusíkové atmosféře při varu reakční směsi pod zpětným chladičem několik hodin. Jde o klasickou benzylaci, která se provádí běžným způsobem a po izolaci výsledného produktu a krystalizaci z ethanolu vede k výrobě směsi 8-benzyl-5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kyanidolu a 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-(+)-kyanidolu. Tento derivát se nakonec izoluje chromatografií na sloupci s výtěžkem 1 až 2 %, z čehož je zřejmé, že tento způsob není průmyslově využitelný pro získávání svrchu uvedeného derivátu.

Bylo prokázáno, že novým způsobem je možno snadno získat sloučeniny vzorce I s dobrým výtěžkem. Tento způsob spočívá v tom, že se uvede v reakci 3-(+)-kyanidol v aprotickém organickém rozpouštědle s vyšší dielektrickou konstantou s hydridem nebo uhličitánem alkalického kovu, načež se uvede v reakci tetraalkalická sůl 3-(+)-kyanidolu, získaná svrchu uvedeným způsobem s reaktivním esterem alkoholu obecného vzorce



kde

R_1 má svrchu uvedený význam, přičemž se užije 3-(+)-kyanidol, hydrid alkalického kovu a reaktivní ester v poměru 1 : 4,25 : 4,5, nebo se užije 3-(+)-kyanidol, uhličitán alkalického kovu a reaktivní ester v poměru 1 : 8 : 6.

Hydridem alkalického kovu je zejména hydrid sodíku, který se s výhodou užívá ve formě disperze v oleji. Z uhličitánů alkalických kovů se s výhodou užívá uhličitán draselný.

Z aprotických rozpouštědel s vyšší dielektrickou konstantou je možno uvést především amidy, například dimethylformamid, ale také sulfoxidy, například dimethylsulfoxid. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je však dimethylformamid, jednak z ekonomických důvodů, ale také proto, že je možno jej odstranit jednoduchou destilací za atmosférického tlaku a proto, že jeho použití je snadnější než

užití dimethylsulfoxidu. Mimoto je důležité, aby reakční prostředí bylo pokud možno bezvodé. V případě, že se suší dimethylformamid při použití molekulárního síta a pak se suší stejným způsobem i roztok 3-(+)-kynanidolu v dimethylformamidu, sníží se podstatně tvorba nežádoucích sekundárních produktů, přičemž toto sušení neovlivní nepříznivě tvorbu výsledných produktů.

Reakci je možno provádět za přítomnosti kvartérní amoniové soli, například tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu, který se užíje v množství 0,1 až 0,5 molu na 1 mol 3-(+)-kynanidolu nebo crownetheru, s výhodou 18-crown-6, který se užíje v množství 0,5 molu na 1 mol 3-(+)-kynanidolu.

Reakce se provádí při teplotě -25 až $+50$ stupňů Celsia. Jak je známo, dimethylformamid se rozkládá již při teplotě místnosti v případě, že se dostane do styku se zásaditými sloučeninami, je tedy možno se vyhnout tomuto rozkladu tak, že se reakce provádí při teplotě -25 až $+25$ °C, s výhodou -5 až 0 °C. V případě, že se reakce provádí v dimethylsulfoxidu, neexistuje nebezpečí rozkladu a reakci je možno provádět při teplotě nižší než 50 °C, s výhodou při teplotě 15 až 30 °C, například při teplotě místnosti.

Při provádění způsobu podle vynálezu po tvorbě alkalické soli-3-(+)-kynanidolu není tato sůl stálá v prostředí dimethylformamidu a hydridu sodíku ani při nízké teplotě a je tedy nutné okamžitě do reakční směsi přidat etherifikační nebo esterifikační činidlo. V případě, že k tomu nedojde, sníží se výtěžek reakce a mimoto je čištění výsledného produktu nesnadné. Na druhé straně v případě včasného přidání etherifikačního nebo esterifikačního činidla při nízké teplotě je zapotřebí udržovat tuto teplotu ještě nějakou dobu, načež je možno nechat teplotu pomalu stoupnout, například na teplotu místnosti. Po ukončení reakce je možno nechat stát reakční směs i více než 15 hodin, aniž by to ovlivnilo čištění výsledného produktu, jeho kvalitu nebo jeho výtěžek. V průběhu reakce je také zapotřebí zajistit energetické míchání reakční směsi.

Průběh reakce je možno sledovat chromatografií na tenké vrstvě silikagelu, přičemž jako rozpouštědlo se v tomto případě užíje například chloroform nebo dichlormethan.

Po odstranění reakčních rozpouštědel destilací se odparek smísí s vhodným rozpouštědlem, které slouží ke krystalizaci. Ke krystalizaci je možno užít trichlorethylen, který je zvláště výhodným rozpouštědlem. Dobrých výsledků je však možno dosáhnout i při použití dalších rozpouštědel, například tetrachlormethanu, toluenu, ethylacetátu, ethanolu, isopropanolu nebo směsí rozpouštědel, například směsí tetrachlormethanu, n-hexanu nebo směsí acetonu s methanolem. Méně výhodnými rozpouštědly jsou ethylether a n-hexan, stejně jako aceton, pyridin, chloroform, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo dichlormethan, v nichž

jsou tyto látky rozpustné při teplotě místnosti.

Vzhledem k úzkému vztahu mezi sloučeninami, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu ve volné formě a ve formě soli, se předpokládá, že kdykoli se mluví o volné sloučenině, a to zejména v případě farmakologického účinku, jde automaticky také o účinek soli a obráceně.

Svrchu uvedené postupy se provádějí známým způsobem v nepřítomnosti nebo s výhodou za přítomnosti ředidel nebo rozpouštědel, v případě potřeby za chlazení nebo zahřívání za vyššího tlaku a/nebo v atmosféře inertního plynu například v atmosféře dusíku.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, je možno užít jako meziprodukty pro výrobu derivátů 3-(+)-kynanidolu, O-substituovaného v poloze 3, jak je popsáno v československém patentu 228 112 tak, že se do polohy 3 sloučenin obecného vzorce I včlení substituent a odštěpí se skupiny OR, které se nahradí hydroxyskupinami.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Do baňky o obsahu 50 ml se třemi hrdly, opatřené ampulí s kohoutem o obsahu 25 ml ke kompenzaci tlaku, přívodem pro dusík a vzestupným chladičem s trubicí s chloridem vápenatým se vloží 0,95 g disperze hydridu sodíku v oleji o koncentraci 55 % (0,53 g hydridu) a směs se suší zahříváním v proudu dusíku. Po zchlazení se stále udržuje směs v dusíkové atmosféře, přičemž se přidává 10 ml čerstvě destilovaného dimethylsulfoxidu a směs se míchá při teplotě místnosti magnetickým míchadlem. Pak se po kapkách přidá ampulí s kohoutem roztok 1,45 g 3-(+)-kynanidanolu v 15 ml čerstvě destilovaného dimethylsulfoxidu za stálého míchání při teplotě místnosti. Počne se vyvíjet vodík. 30 minut po skončení přidávání roztoku 3-(+)-kynanidanolu se pomalu přivádí ampulí s kohoutem roztok 2,74 ml (2,99 g) methoxyethoxymethylchloridu v 10 ml čerstvě destilovaného dimethylsulfoxidu. 30 minut po skončení přidávání uvedeného roztoku se reakční roztok vlije do 150 ml vody, nasycené chloridem sodným a pH se upraví na hodnotu 7. Vzniká hnědočerná sraženina, která se extrahuje třikrát 100 ml toluenu. Takto získané roztoky se slíjí a promyjí třikrát 50 litry vody, načež se toluen odpaří. Tímto způsobem se získá 2,88 g olejovitého hnědočerveného zbytku. Tento olejovitý zbytek se extrahuje desetkrát 100 ml n-hexanu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Získané roztoky se slíjí a zchladí, čímž se ve formě žlutavé olejovité kapaliny získá 1,53 g 5,7,3',4'-tetra-O-methoxyethoxymethyl-3-(+)-kynanidanolu. Tato látka se rozkládá při teplotě 150 °C při tlaku 2,7 Pa.

Příklad 2

V dusíkové atmosféře za energického míchání se připraví suspenze 92,8 g hydridu sodíku ve formě 50% disperze v oleji (51 g hydridu) v 1 litru čerstvě destilovaného dimethylformamidu. Tato suspenze se zchladí na teplotu -5 až 0°C zevním chlazením.

Ke zchlazené suspenzi se přidá roztok 145 g 3-(+)-kvanidanolu ve 2 litrech čerstvě destilovaného dimethylformamidu tak, aby teplota suspenze v průběhu přidávání byla -5 až 0°C , přidávání trvá přibližně 1 hodinu. Vzniklý vodík se odstraní tak, že se reakční směs promývá dusíkem.

Po skončeném přidávání 3-(+)-kvanidanolu se nechá reakce probíhat při svrchu uvedené teplotě 15 minut, po této době se již nevyvíjí plynný vodík. Pak se v průběhu 1,5 hodiny přivede 267,5 ml (385 g) benzylbromidu tak, aby teplota reakční směsi byla -5 až 0°C . Tato teplota se udržuje ještě 30 minut po skončeném přidávání benzylbromidu, načež se nechá teplota pomalu stoupnout na teplotu místnosti.

Dimethylformamid se odstraní destilací ve vakuu při teplotě 60°C a olejovitý zbytek se smísí se 3 litry trichlorethylenu. Organický roztok se promyje třikrát 3 litry destilované vody a pak se zfiltruje k odstranění malého vodného podílu.

Zahuštěním a současným zchlazením na 5°C se ve výtěžku 51 % získá 159 g krystalického 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kvanidanolu, produkt má formu bílých jehličkovitých krystalků o teplotě tání 144 až 145°C .

Příklad 3

Za obdobných podmínek jako v příkladu 2, avšak při použití dimethylformamidu, předběžně sušeného na molekulárním sítu $4 \cdot 10^{-10}$ m, 2 mm za současného předběžného sušení roztoku 3-(+)-kvanidanolu v dimethylformamidu pomocí téhož molekulárního síta se získá 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kvanidanol ve výtěžku 55 %.

Příklad 4

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak benzylbromid se nahradí 2,25 moly benzylchloridu. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu místnosti a na této teplotě se udržuje za stálého míchání 10 hodin, načež se dimethylformamid oddestiluje. Tímto způsobem se získá 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kvanidanol ve výtěžku 57 %.

Příklad 5

Suspenze 0,93 g 55% disperze hydridu sodíku v oleji (0,51 g hydridu) v 10 ml čerstvě destilovaného dimethylsulfoxidu se udržuje v dusíkové atmosféře a současně se pomalu přidává za stálého míchání při teplotě místnosti roztok 1,45 g 3-(+)-kvanidanolu ve 20

ml čerstvě destilovaného dimethylsulfoxidu. Vyvíjí se vodík, který se odstraňuje tak, že se reakční směs nechá procházet dusíkem. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přestává vyvíjet vodík a sodná sůl 3-(+)-kvanidanolu se zčásti usadí na stěnách reakční nádoby. Pak se po kapkách přidá 2,68 mililitrů (3,85 g) benzylbromidu, čímž vznikne exotermní reakce. Po 30 minutách se reakční směs zakalí a míchá se ještě hodinu při teplotě místnosti, načež se po kapkách za míchání vlije do 300 ml 10% chlazeného vodného roztoku chloridu sodného. Vzniklá sraženina se odfiltruje, suší ve vakuu při 80 stupních Celsia a nechá překrystalovat ze 40 ml tetrachlormethanu, čímž se ve výtěžku 60,3 % získá 1,96 g 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kvanidanolu.

Příklad 6

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak místo benzylbromidu se užije 416 g α -brom-o-xyleny. Odparek, který se získá po odstranění dimethylformamidu, se rozpustí v chloroformu a takto získaný chloroformový roztok se promyje destilovanou vodou, načež se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Vzniklý odparek se nechá překrystalovat ze směsi benzenu a petroletheru v objemovém poměru 6 : 3. Tímto způsobem se ve výtěžku 51 % získá 5,7,3',4'-tetra-O-(2-methylbenzyl)-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání 88 až 90°C .

Příklad 7

Postupuje se jako v příkladu 2, avšak užije se 416 g α -brom-p-xyleny. Odparek, získaný po odpaření dimethylformamidu, se rozpustí v chloroformu a takto získaný chloroformový roztok se promyje vodou, načež se zfiltruje a odpaří a získaný odparek se nechá překrystalovat z tetrachlormethanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 40% získá 5,7,3',4'-tetra-O-(4-methylbenzyl)-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání 66 až 70°C .

Příklad 8

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak místo benzylbromidu se užije 562 g 2-brombenzylbromidu. Odparek, který se získá po odstranění dimethylformamidu, se rozpustí v chloroformu. Získaný chloroformový roztok se promyje vodou, načež se zfiltruje a odpaří. Vzniklý odparek se nechá překrystalovat ze směsi chloroformu a tetrachlormethanu v objemovém poměru 40 : 55. Tímto způsobem se ve výtěžku 74 procent získá 5,7,3',4'-tetra-O-(2-brombenzyl)-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání 155 až 157°C .

Příklad 9

Postupuje se obdobným způsobem jako v

příkladu 2, avšak místo benzylbromidu se užije 181 g chloridu dimethyletheru a odparek, který se získá po odstranění dimethylformamidu, se rozpustí v chloroformu, načež se třikrát promyje vodou a pak se odpaří. Překrystalování se provádí nejprve z n-hexanu a pak ze směsi methanolu a vody v objemovém poměru 1:1. Tímto způsobem se ve výtěžku 40 % získá 5,7,3',4'-tetra-O-methoxymethyl-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání 92 až 93 °C.

Příklad 10

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak místo benzylbromidu se užije 272 g allylbromidu. Dimethylformamidový roztok se vlije do směsi vody a ledové drti. Vznikne bílá sraženina, která se oddělí odstředěním, načež se rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se pak třikrát promyje vodou, načež se odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z n-hexanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 28 % získá 5,7,3',4'-tetra-O-allyl-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání 78,5 až 80 °C.

Příklad 11

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak místo benzylbromidu se užije 244 g ethylchloromravenčanu. Zbytek po destilaci dimethylformamidu se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se několikrát promyje vodou, načež se odpaří. Získaný odparek se promyje ve směsi methanolu a vody v objemovém poměru 15:5, čímž dojde k vysrážení nečistot. Směs se nechá stát několik dní v chladném prostředí, načež se oddestiluje, čímž se ve výtěžku 52 % získá 5,7,3',4'-tetra-O-ethoxykarbonyl-3-(+)-kvanidanol o teplotě tání přibližně 65 °C.

Příklad 12

Připraví se roztok 1,45 g 3-(+)-kvanidanolu v 50 ml bezvodého acetonu, k roztoku se přidá 6,91 g bezvodého uhličitane draselného a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Pak se přidá roztok 6,26 g p-bromfenacylbromidu ve 30 ml bezvodého acetonu a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za stálého mechanického míchání 3 hodiny. Po zchlazení reakční směsi se pevný podíl odfiltruje a roztok se odpaří dosucha, odparek se rozpustí v 50 ml chloroformu a chloroformový roztok se promyje 3 × 50 ml vody, načež se chloroform odpaří, čímž se získá 6,23 g žlutavého práškovitého odparku, který se rozpustí v 1000 ml etheru. Nerozpustný podíl se oddělí filtrační stěnou zchlazením. Pak se etherický roztok zahustí na 150 ml, čímž se ve výtěžku 53,8 % získá po překrystalování z ethanolu 2,9 g

5,7,3',4'-tetra-O-(4-bromfenacyl)-3-(+)-kvanidanolu o teplotě tání 127 až 129 °C.

Příklad 13

Baňka o obsahu 1 litru se opatří rotačním míchadlem, teploměrem, chladičem s trubicí se silikagelem, vstupním přívodem pro dusík, ampulí o obsahu 250 ml, opatřenou kohoutem, načež se celá ampule suší přes noc ve vakuu při teplotě 100 °C. Zahřívání baňky se provádí na olejové lázni, udržované na stálé teplotě. Pak se baňky vloží v proud dusíku 110 g bezvodého uhličitane draselného a 250 ml bezvodého dimethylformamidu. Pak se do baňky vloží ještě roztok 29,0 g 3-(+)-kvanidanolu ve 250 ml bezvodého dimethylformamidu, sušeného přes noc pomocí molekulárního síta $4 \cdot 10^{-10}$ m a 17,25 ml benzylbromidu, zředěného 100 ml bezvodého dimethylformamidu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C 5,5 hodiny za stálého míchání v proud dusíku. Výsledná suspenze se za tepla zfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu na rotačním odpařovači při teplotě 80 °C a odparek se rozpustí ve 250 ml chloroformu. Chloroformový roztok se zfiltruje a přenesení do baňky, opatřené kohoutem o obsahu 1 litru a promyje s třikrát 250 ml vody, načež se suší síranem hořečnatým a odpaří dosucha.

Odparek se rozpustí v 750 ml tetrachlormethanu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Hnědý odparek se oddělí a nechá krystalizovat za stálého míchání při teplotě místnosti s přerušovaným chlazením v lednici. Tímto způsobem se získá 31,2 g výsledného produktu, který je totožný s produktem z příkladu 37 a má teplotu tání 144 až 145 °C.

Příklad 14

Baňka o obsahu 500 ml se čtyřmi hrdly se opatří účinným mechanickým míchadlem, ampulí o obsahu 250 ml s kohoutem, trubicí s chloridem a vstupním proudem dusíku, načež se vloží 100 ml bezvodého dimethylformamidu, který se zchladí na -3 °C a pak se přidá 9,28 g 55% disperze hydridu sodíku v oleji. Pak se za energického míchání postupně přidá roztok 14,5 g 3-(+)-kvanidanolu ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu a 1,698 g tetra-m-butylamoniumhydrogensulfátu a směs se pak udržuje na teplotě 0 °C ještě hodinu za stálého míchání. Pak se v průběhu 15 minut přidá roztok 25,9 ml benzylchloridu ve 25 ml bezvodého dimethylformamidu a směs se míchá ještě 30 minut při teplotě 0 °C, načež se za stálého míchání nechá směs zteplát až na teplotu místnosti, při níž se míchá ještě 24 hodin. Pak se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá odparek, který se rozpustí ve 250 ml chloroformu. Chloroformový roztok se čtyřikrát promyje 250 ml destilované vody, vysuší se síranem

hořečnatým a znovu se zfiltruje, načež se chloroform odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje 50 ml hexanu a pak se suší do stálé hmotnosti. Získá se 37,4 g odparku, který se za tepla rozpustí v 500 ml tetrachlormethanu, roztok se za tepla zfiltruje a filtrát se nechá zchladnout na teplotu místnosti, načež se zahustí nejprve na 350 ml a pak ještě na 150 ml, čímž se získá celkem 23,6 g 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kyanidanolu, který je totožný s produktem z příkladu 2.

Příklad 15

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 13, avšak po přidání roztoku 3-(+)-kyanidanolu v dimethylformamidu se přidá 13,22 g 18-crown-6 a benzylbromid se nahradí 69 ml benzylchloridu. Pak se reakční směs zahřívá za energického míchání na teplotu 60 °C ještě 20 hodin.

Tímto způsobem se získá 45,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kyanidanolu, který je totožný s produktem z příkladu 2.

Příklad 16

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 15, avšak 18-crown-6 se nahradí 16,98 g tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu.

Tímto způsobem se získá 44,5 g 5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-(+)-kyanidazolu, který je totožný s produktem z příkladu 2.

Příklad 17

Způsobem, analogickým způsobům, popsaným ve svrchu uvedených příkladech je možno získat ještě následující výsledné produkty:

3,5,7,3',4'-penta-O-methoxymethyl-3-(+)-kyanidanol

o teplotě tání 74,5 až 76 °C,

3,5,7,3',4'-penta-O-allyl-3-(+)-kyanidanol

o teplotě tání 59 až 60 °C,

5,7,3',4'-tetra-O-trimethylsilyl-3-(+)-kyanidanol,

5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-O-(N,N-dimethylamino-3-propyl)-3-(+)-kyanidanol

o teplotě tání 50 až 52 °C,

5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-O-(4,4-ethylenedioxy-4-p-fluorfenylbutyl)-3-(+)-kyanidanol

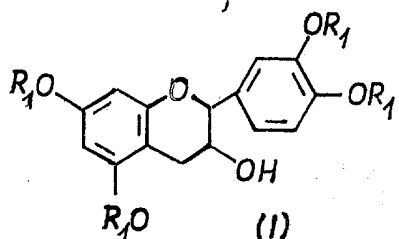
o teplotě tání 95,5 až 96 °C,

5,7,3',4'-tetra-O-benzyl-3-O-(2,3-dihydroxypropyl)-3-(+)-kyanidanol

o teplotě tání 64 až 65 °C.

PŘEDMET VYNÁLEZU

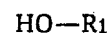
1. Způsob výroby O-substituovaných derivátů 3-(+)-kyanidanolu obecného vzorce I



kde

R₁O znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkoxy skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyethoxy skupinou o 3 až 6 atomech uhlíku nebo benzoyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu,

alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku, benzyl, popřípadě substituovaný alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku na aromatickém jádře, zbytek karboxylové kyseliny alifatické o 1 až 4 atomech uhlíku nebo zbytek této kyseliny, esterifikované alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci tetraalkalická sůl 3-(+)-kyanidolu s reaktivním esterem alkoholu obecného vzorce



kde

R₁ má svrchu uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako reaktivního esteru alkoholu obecného vzorce HO—R₁ užije benzylhalogenidu.