

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59589

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.I.1966 (P 112 412)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.V.1970

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 x d 51/42

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych
dwubenzo [a,d] cykloheptadienu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, hydroksy-alkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkenyloowy, alkinylo-
5 wy, fenyloowy, fenyloalkilowy lub fenyloalkenylo-
wy, w których pierścień fenyloowy jest ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami nale-
żącymi do grupy składającej się z atomów chlo-
rowca i rodników alkilowego, alkoksylowego, ni-
trowego, aminowego i trójfluorometylowego, X
oznacza atom chlorowca lub rodnik cyjanowy, trój-
fluorometylowy, alkilowy, alkoksylowy, alkilotio,
alkanosulfinyloowy lub alkanosulfonylowy. Wymie-
nione rodniki alkilowe i części alkilowe różnych
10 innych rodników zawierają 1—5 atomów węgla.
Rodniki alkenylo-
we lub alkinylo-
we, a także części
alkenylo-
we rodników fenyloalkenylo-
wych zawiera-
ją 2—5 atomów węgla.

Związki otrzymane sposobem według wynala-
zku można ewentualnie przeprowadzić w sole addy-
cyjne z kwasami lub w czwartorzędowe pochodne
amonio-
20 we.

Sposobem według wynalazku nowe związki o
wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez działanie
zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym 2, w
którym X ma znaczenie podane poprzednio, a Y
oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak
atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub
sulfonowego (np. reszta metanosulfonyloksylowa

2 lub p-toluenosulfonyloksylowa), na piperazynę o
wzorze ogólnym 3, w którym R ma znaczenie po-
dane poprzednio.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w obojętnym
rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglow-
5 dór aromatyczny korzystnie w temperaturze wrze-
nia rozpuszczalnika i jako środek kondensujący
stosować nadmiar piperazyny o wzorze ogólnym 3.
W przypadku wytwarzania związku o wzorze 1,
w którym R ma wyżej podane znaczenie z tym, że
10 R nie oznacza ani atomu wodoru, ani też rodnika
fenylo-
wego, ewentualnie podstawionego, zdolny do
reakcji ester o wzorze ogólnym Y-R', w którym
Y ma znaczenie podane poprzednio, a R' oznacza
15 rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalko-
ksyalkilowy, alkenylo-
wy, alkinylo-
wy, fenyloalkilo-
wy, lub fenyloalkenylo-
wy, w których pierścień fe-
nylo-
wy może być ewentualnie podstawiony jednym
lub kilkoma podstawnikami należącymi do grupy
20 składającej się z atomów chlorowca i rodników
alkilowego, alkoksylowego, nitrowego, aminowego
i trójfluorometylowego, poddaje się reakcji z 11-
piperazynodwubenzo [a, d] cykloheptadienem o
wzorze ogólnym 4, w którym X ma znaczenie poda-
25 ne poprzednio.

Korzystnie reakcję prowadzi się w obojętnym roz-
puszczalniku organicznym, takim jak etanol, najle-
piej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika i ja-
ko środek kondensujący stosuje się nadmiar związ-
ku o wzorze ogólnym 4.
30

Związki o wzorze ogólnym 2 są produktami nowymi i mogą być otrzymywane według klasycznych metod wytwarzania reaktywnych estrów z odpowiednich alkoholi, a więc w tym przypadku otrzymuje się te estry z odpowiednich alkoholi o wzorze ogólnym 5, w którym X zostało określone wyżej.

Alkohole o wzorze ogólnym 5, które stanowią nowe związki, można wytworzyć przez redukcję odpowiednich ketonów o wzorze ogólnym 6, w którym X ma znaczenie podane poprzednio. Redukcję tę można przeprowadzić według klasycznych metod redukcji ketonów do alkoholi, a zwłaszcza przez uwodornienie katalityczne w obecności platyny Adams'a albo niklu Raney'a albo działaniem borowodoru metalu alkalicznego.

Stosowane do procesów redukcji ketony o wzorze ogólnym 6, w których X oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy, alkoksyłowy, alkilotio lub CF_3 , wytwarza się przez cyklizację związków o wzorze ogólnym 7, w którym X_1 jest jednoznaczne z X. Cyklizację tę prowadzi się korzystnie ogrzewając związki o wzorze ogólnym 7, w obecności kwasu polifosforowego lub jego estrów, korzystnie w temperaturze zawartej między 60–180°C.

Związki o wzorze ogólnym 7 można także przeprowadzić według metod klasycznych w odpowiednie chlorki kwasowe, a następnie te ostatnie poddać cyklizacji za pomocą reakcji Friedela-Craftsa, np. za pomocą chlorku glinowego w rozpuszczalniku takim, jak dwusiarczek węgla.

Kwasy o wzorze ogólnym 7 można również wytworzyć przez estryfikację kwasu o wzorze ogólnym 8 za pomocą metanolu i następną redukcję otrzymanego estru do pochodnej o wzorze ogólnym 9, którą z kolei traktuje się reagentem halogenującym w celu wytworzenia związku o wzorze ogólnym 10, w którym X_1 ma znaczenie podane poprzednio, a Y_1 oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, a przez działanie cyjankiem metalu alkalicznego na związek 10 otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 11, który poddaje się hydrolizie.

Ketony o wzorze 6, w którym X oznacza rodnik cyjanowy, otrzymuje się przez przeprowadzenie 2-halogeno-11-ketodwubenzo [a, d]-cykloheptadienu w pochodną cyjanową, stosując znane metody przekształcania pochodnych chlorowcowych w pochodne cyjanowe. W przypadku zaś wytwarzania ketonów o wzorze 6, w którym X oznacza rodnik alkanosulfinylowy lub alkanosulfonyłowy, utlenia się odpowiedni związek o wzorze 6 w którym X oznacza rodnik alkilotio.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik alkanosulfinylowy lub alkanosulfonyłowy, wytwarza się przez utlenienie związku o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik alkilotio, przy czym związki o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik alkanosulfonyłowy mogą także powstać w wyniku utleniania związku o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik alkanosulfinylowy. Utleniania te można przeprowadzić np. za pomocą wody utlenionej w środowisku kwasu octowego.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie oczyścić za pomocą metod fizycznych (ta-

kich jak destylacja, krystalizacja, chromatografia) lub chemicznych (jak tworzenie soli, ich krystalizacja i następny rozkład w środowisku alkalicznym). W operacjach tych obojętny jest charakter anionu soli, jedynym warunkiem jest, aby sól dawała się łatwo przekrystalizować.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku można łatwo przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami oraz w czwartorzędowe sole amoniowe.

Sole addycyjne można otrzymać działaniem związków o wzorze 1, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach, przy czym jako rozpuszczalniki organiczne można stosować np. alkohole, etery, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Powstała sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe można otrzymać działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze zwykłej lub szybciej przy lekkim ogrzewaniu.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a także ich sole addycyjne oraz ich czwartorzędowe sole amoniowe wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne. Działają one bardzo skutecznie, zwłaszcza na centralny system nerwowy jako środki neuroleptyczne, usmierzające i przeciwdepresyjne. Wykazują one także dobre działanie antyhistaminowe, antyserotoninowe, znieczulające, rozkurczowe i przeciwwymiotne.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając wynalazku, wyjaśniają bliżej sposób postępowania.

Przykład I. Roztwór 14,7 cm³ chlorku tionylu w 100 cm³ chloroformu wlewa się w ciągu 3 godzin do utrzymywanego w temperaturze około 2°, mieszanego roztworu 16,4 g 2-metoksy-11-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cyklopentadienu w 130 cm³ chloroformu. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze przez 1 godzinę pozwalając, aby jej temperatura podniosła się do 20°, po czym odpędza się chloroform pod ciśnieniem 20 mm Hg utrzymując temperaturę łaźni wodnej poniżej 40°.

Otrzymaną pozostałość roztwarza się w 100 cm³ bezwodnego benzenu i zagęszcza ponownie pod ciśnieniem 20 mm Hg w temperaturze poniżej 40°. Otrzymany w ten sposób 2-metoksy-11-chloro-dwubenzo[a, d]-cyklopentadien rozpuszcza się w 200 cm³ benzenu.

Roztwór ten wlewa się powoli w ciągu 20 minut do mieszaniny 27,3 g 1-metylopiperazyny w 130 cm³ benzenu, mieszanej i ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną.

Całość ogrzewa się w ciągu 15 godzin. Następnie ochładza się i dodaje 230 cm³ wody i 230 cm³ eteru. Dekantuje się i przemywa warstwę wodną 100 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 400 cm³ wody.

Następnie roztwór eterowy ekstrahuje się 200 cm³ 1 normalnego kwasu metanosulfonowego, dekantuje i warstwę kwaśną przemywa 50 cm³ eteru.

Wodny roztwór metanosulfonianu alkalinizuje się 50 cm³ wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) i zasadę ekstrahuje 500 cm³ eteru. Otrzymany roztwór suszy się nad bezwodnym siarcza-

nem sodowym, przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 10,9 g żółtej żywicy. Żywicę tę rozpuszcza się w 40 cm³ etanolu i dodaje 43,9 cm³ 0,7 n roztworu kwasu solnego w etanolu. Otrzymuje się roztwór, który krystalizuje. Odstawia się go na noc do chłodziarki. Kryształy odsącza się i otrzymuje 6,5 g produktu. Ług pokryształiczny zagęszcza się do jednej czwartej pod ciśnieniem 20 mm Hg i dodaje 75 cm³ eteru. Otrzymuje się drugi rzut w ilości 3,3 g, który jest podobny do rzutu pierwszego. Obydwa te rzuty łączy się i otrzymuje 9,8 g jednochlorowodoru 2-metoksy-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 203–205°.

Wyjściowy 2-metoksy-11-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

Do roztworu złożonego z 900 cm³ kwasu ortofosforowego ($d = 1,71$) i 1,500 g bezwodnika fosforowego, ogrzanego do temperatury 80°, dodaje się przy mieszaniu w ciągu 30 minut 154 g kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-fenylooctowego o temperaturze topnienia 70°. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez 90 minut w temperaturze 80°, po czym odstawia ją do ochłodzenia i wlewa do mieszaniny 3 kg lodu i 3 ltrów eteru w trakcie mieszania. Następnie dekantuje się i warstwę wodną przemywa 2 litrami eteru.

Połączone roztwory eterowe przemywa się najpierw 1 litrem wody, następnie 600 cm³ 0,5 n roztworu wodorotlenku sodowego i na koniec 1 litrem wody. Otrzymany roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym w obecności węgla aktywowanego, po czym przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 119,3 g czerwonego oleju, który destyluje się. W ten sposób otrzymuje się 87 g produktu wrzącego w temperaturze około 200° pod ciśnieniem 0,7 mm Hg, który po przekrystalizowaniu z 170 cm³ etanolu, daje 80 g 2-metoksy-11-ketodwubenzo [a, d] -cykloheptadienu o temperaturze topnienia 82–84°.

21 g 2-metoksy-11-keto-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu rozpuszcza się w 200 cm³ metanolu utrzymując temperaturę około 50° i przy mieszaniu otrzymany roztwór uwodornia w temperaturze około 30–40° pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 1,75 g platyny Adams'a. Absorbuje się teoretyczną ilość wodoru w ciągu 90 minut. Następnie przesącza się, przemywa metanolem i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymane w ten sposób 20,6 g żywicy przekrystalizowuje się z 100 cm³ tlenu izopropylu w obecności węgla aktywowanego. Otrzymuje się 18,9 g 2-metoksy-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] -cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 82°.

Przykład II. Roztwór 13 cm³ chlorku tionylu w 80 cm³ chloroformu wlewa się w ciągu 30 minut do mieszanego roztworu 14,6 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu w 120 cm³ chloroformu, utrzymywanego w temperaturze około 2°. Następnie pozwala się podnieść temperaturę do 18° w ciągu 30 minut, po czym zagęszcza się pod ciśnieniem 7 mm Hg na łaźni wodnej o temperaturze 25°.

Pozostałość roztwarza się w 20 cm³ chloroformu i ponownie zagęszcza. Otrzymaną pozostałość roz-

puszcza się w 20 cm³ bezwodnego benzenu. Roztwór ten wlewa się powoli w ciągu 30 minut do mieszanej i ogrzewanej pod chłodziarką zwrotną mieszaniny 24 g 1-metylopiperazyny w 5 cm³ dwumetyloformamidu i 30 cm³ benzenu. Całość ogrzewa się pod chłodziarką zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 150 cm³ wody i 150 cm³ eteru. Miesza się i dekantuje. Warstwę wodną przemywa się 100 cm³ eteru a połączone roztwory eterowe przemywa do zubożenia 200 cm³ wody. Następnie roztwór eterowy ekstrahuje się 100 cm³ 1 normalnego kwasu metanosulfonowego. Dekantuje się i wodny kwaśny roztwór przemywa 100 cm³ eteru.

Kwaśny roztwór metanosulfonianu alkalizuje się 15 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$). Zasadę ekstrahuje się 75 cm³ eteru i przemywa 250 cm³ wody do zubożenia, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 5,2 g żywicy, którą przekrystalizowuje się z 20 cm³ tlenu izopropylu. Otrzymuje się 5 g 2-chloro-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 115°.

Wyjściowy 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo- [a, d] -cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

Do mieszanej i utrzymywanej w temperaturze 100° mieszaniny 300 cm³ kwasu ortofosforowego ($d = 1,71$) i 500 g bezwodnika fosforowego dodaje się w ciągu 30 minut 52 g kwasu 2-(4-chlorobenzylo)-fenylooctowego o temperaturze topnienia 140°.

Następnie mieszając ogrzewa się w ciągu 4 i 1/2 godzin do temperatury 135°, po czym mieszaninę reakcyjną odstawia do ochłodzenia do temperatury około 80° i wlewa ją mieszając do 0,8 litra chlorku metylenu zawierającego 1 kg lodu. Dekantuje się, warstwę wodną przemywa 0,8 litra chlorku metylenu po czym warstwy organiczne przemywa 0,5 litra wody, następnie 50 cm³ 1 normalnego roztworu wodorotlenku sodowego i w końcu 200 cm³ wody. Roztwór chlorku metylu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym w obecności węgla aktywowanego, przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 47,6 g żywicy, którą przekrystalizowuje się z 175 cm³ cykloheksanu. Otrzymuje się 30 g kryształów, a przez zagęszczenie ługów pokryształicznych 8 g, co stanowi w całości 38 g 2-chloro-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o temperaturze topnienia 104°.

41,7 g 2-chloro-11-keto-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu rozpuszcza się w 1400 cm³ metanolu ochładza do temperatury 5° i w ciągu 30 minut dodaje roztwór 8,7 g borowodoru potasowego w 48 cm³ wody i 8 kropli 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór miesza się jeszcze przez 1 godzinę i odstawia na noc. Następnie w ciągu 10 minut dodaje się powoli 100 cm³ wody. Część metanolu oddestylowuje się pod ciśnieniem 2 mm Hg ogrzewając na łaźni wodnej do temperatury 45°, po czym dodaje 300 cm³ eteru. 65 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego ($d = 1,33$) i 115 cm³ wody. Miesza się, a następnie dekantuje. Warstwę wodną przemywa się 100 cm³ eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 175 cm³ wody do zubożenia. Następnie suszy się je nad bezwodnym siarczanem

sodowym, przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 38,5 g żywicy, którą rozpuszcza się w 120 cm³ cykloheksanu w temperaturze wrzenia, dodaje węgla aktywowanego, przesącza i odstawia do chłodziarki. Otrzymuje się 28,7 g kryształów a przez zagęszczenie ługów pokrystalicznych dodatkowo 1,3 g, co stanowi w całości 30 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 80–84°C.

Przykład III. Roztwór 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu w 100 cm³ benzenu, wytworzony według przykładu II z 24,6 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu dodaje się powoli (w ciągu 40 minut) do mieszaniny 52,8 g 1-benzylpiperazyny w 160 cm³ benzenu, przy mieszaniu i ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 15 godzin, po czym ochładza i dodaje 50 cm³ wody, 10 cm³ 1 n roztworu wodorotlenku sodowego i 50 cm³ eteru, dekantuje, po czym warstwę wodną przemywa 100 cm³ eteru. Połączone warstwy eterowe przemywa się 3 litrami wody do zobojętnienia. Następnie warstwę eterową ekstrahuje się 300 cm³ 1 normalnego kwasu metanosulfonowego i kwaśny roztwór metanosulfonianu alkalinizuje się 40 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Zasadę ekstrahuje się 400 cm³ benzenu. Roztwór benzenowy przemywa się 1 litrem wody do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 9,4 g zasady, którą przekrystalizowuje się z 60 cm³ tlenku izopropylu. Otrzymuje się 7,1 g 2-chloro-11-(4-benzylpiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 138°C.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie III lecz stosuje jako substancje wyjściowe 172 g bezwodnej piperazyny i roztwór benzenowy 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 122,4 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu. Otrzymuje się 23 g 2-chloro-11-piperazyno-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu topniejącego po przekrystalizowaniu z acetonitrylu w temperaturze 114°C.

Przykład V. W ciągu 5 godzin przy mieszaniu ogrzewa się, pod chłodnicą zwrotną roztwór złożony z 6,25 g 2-chloro-11-piperazyno-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu w 80 cm³ dwumetyloformamidu z 3,13 g chlorku 4-metoksybenzylu i 3,36 g kwaśnego węgla sodowego. Po ochłodzeniu dodaje się 800 cm³ wody i 200 cm³ eteru. Dekantuje się, po czym warstwę wodną przemywa 200 cm³ eteru. Warstwy eterowe prze-
mywa się 300 cm³ wody aż do neutralizacji. Następnie warstwę eterową ekstrahuje się 300 cm³ 1 normalnego kwasu metanosulfonowego. Kwaśny roztwór przemywa się 100 cm³ eteru, po czym alkalinizuje 35 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Zasadę ekstrahuje się 300 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza. Otrzymuje się 8,5 g 2-chloro-11-[4-(4-metoksy-benzyl)-piperazy-

no-dwubenzo-[a, d] cykloheptadienu, którego jednochlorowodorek wytworzony w eterze, topnieje w temperaturze 232°C.

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 24,6 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 45,2 g 1-etylopiperazyny i otrzymuje 7 g 2-chloro-11-(4-etylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z acetonitrylu topnieje w temperaturze 96°C.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 24,6 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 37,8 g 1-allilpiperazyny i otrzymuje 13,2 g 2-chloro-11-(4-allilpiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, którego dwuchlorowodorek wytworzony w eterze, topnieje w temperaturze 210–212°C.

Przykład VIII. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 24,6 g 2-chloro-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 37,2 g 1-(2-propynylo)-piperazyny i otrzymuje 6 g 2-chloro-11-[4-(2-propynylo)-piperazyno]-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z acetonitrylu topnieje w temperaturze 100°C.

Przykład IX. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2,11-dwuchloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu wytworzonego z 24,6 g 2-chloro-11-hydroksydwubenzo [a, d] cykloheptadienu a z drugiej strony 39 g 1-(2-hydroksyetylo)-piperazyny i otrzymuje 9,5 g 2-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-piperazyno]-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z acetonitrylu topnieje w temperaturze 128°C.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-bromo-11-chlorodwubenzo-[a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 19,2 g 2-bromo-11-hydroksydwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 20 g 1-metylopiperazyny i otrzymuje się 8,5 g 2-bromo-11-(4-metylo-piperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu topnieje w temperaturze 126°C.

Roztwór benzenowy 2-bromo-11-chloro-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu stosowany w tym przykładzie wytwarza się w sposób następujący:

43,8 g 2-bromo-11-keto-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu o temperaturze topnienia 106°C wytwarza się przez cyklizację 68 g kwasu 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowego o temperaturze topnienia 166°C w obecności 165 cm³ kwasu ortofosforowego (d = 1,71) i 280 g bezwodnika fosforowego, postępując w sposób podany w przykładzie II dla 2-

-chloro-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu.

28,7 g 2-bromo-11-keto-dwubenzenu [a, d] cykloheptadienu redukuje się za pomocą 5,4 g borowodorku potasowego otrzymując 28,5 g 2-bromo-11-hydroksy-dwubenzo-[a, d]-cykloheptadienu o temperaturze topnienia 106°C, po czym 19,2 g tej pochodnej poddaje się działaniu chlorku tionylu, przy czym wykonuje się takie same operacje jak opisano w przykładzie II.

Przykład XI. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-cyjano-11-chloro-dwubenzo-[a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 3 g 2-cyjano-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 5,1 g 1-metylopiperazyny i otrzymuje 1,8 g 2-cyjano-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 175°C.

Wyjściowy 2-cyjano-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

W ciągu 1 godziny ogrzewa się przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną, 7 g 2-bromo-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu z 98 cm³ N-metylopirolidonu i 11 g cyjanku miedziawego. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury około 50°C, po czym wlewa ją do roztworu 32 g cyjanku potasowego w 1000 cm³ wody. Ekstrahuje się za pomocą 1400 cm³ eteru, warstwę eterową przemywa się 200 cm³ wody, 400 cm³ 1 normalnego kwasu solnego i 1200 cm³ wody, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesącza i zagęszcza pod ciśnieniem 20 mm Hg. Następnie produkt przekrystalizowuje się z acetonitrylu i otrzymuje 3,2 g 2-cyjano-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o temperaturze topnienia 145°C.

3,2 g powyższego produktu traktuje się borowodorkiem potasu, postępując jak w przykładach I i II i otrzymuje 3,2 g 2-cyjano-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu w postaci oleju. Produkt ten stosuje się w postaci surowej, bez oczyszczania.

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-metylo-11-chloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 44,8 g 2-metylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu, a z drugiej strony 80 g 1-metylopiperazyny i otrzymuje 28,1 g 2-metylo-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu topnieje w temperaturze 95°C.

Wyjściowy 2-metylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę kwasu polifosforowego z 303 g kwasu 2-(4-metylo-benzyl)-fenylooctowego o temperaturze topnienia 124°C ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 100°C i otrzymuje 207 g 2-metylo-11-keto-dwubenzo [a, d]-cykloheptadienu o

55,5 g 2-metylo-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu traktuje się 27 g borowodorku potasowego, w sposób podany w przykładach poprzednich i otrzymuje 55,3 g 2-metylo-11-hydroksy-dwu-

benzeno [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu topnieje w temperaturze 85°C.

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-metylotio-11-chloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 7,7 g 2-metylotio-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 12,4 g 1-(4-metoksybenzyl)-piperazyny i otrzymuje 2,4 g 2-metylotio-11-[4-(4-metoksy-benzyl)-piperazyno]-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, którego jednoclorowodorek wytworzony w środowisku eteru z etanolem topnieje w temperaturze 203—205°C.

Wyjściowy 2-metylotio-11-hydroksy-dwubenzo [a, d]-cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę kwasu polifosforowego i 136 g kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowego o temperaturze topnienia 138°C ogrzewa się do temperatury 91—92°C w ciągu 6 godzin i otrzymuje 97,5 g 2-metylotio-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu topniejącego po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 104°C.

39,8 g powyższego 2-metylotio-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu traktuje się 8,4 g borowodorku potasowego i otrzymuje 40 g 2-metylotio-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu topnieje w temperaturze 95°C.

Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-metylotio-11-chloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzony z 14,3 g 2-metylotio-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu a z drugiej strony 19,3 g bezwodnej piperazyny i otrzymuje 3,7 g zasady, która po dodaniu etanolu nasyczonego gazowym chlorowodorem, daje 4,3 g dwuchlorowodorku 2-metylotio-11-piperazyno-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o temperaturze topnienia około 198—200°C.

Przykład XV. Mieszaninę 4,7 g dwuchlorowodorku 2-metylotio-11-piperazyno-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu w 60 cm³ dwumetyloformamidu z 1,9 g chlorku 4-metoksybenzylu i 6 g kwaśnego węglanu sodowego, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 5 godzin.

Większą część dwumetyloformamidu usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (10 mm Hg).

Pozostałość roztwarza się w 100 cm³ wody i 100 cm³ eteru, po czym przemywa warstwę wodną 100 cm³ eteru, a następnie roztwory eterowe przemywa 100 cm³ wody. Warstwę eterową ekstrahuje się 55 cm³ 1 normalnego kwasu metanosulfonowego i przemywa 60 cm³ wody. Kwaśny roztwór przemywa się 50 cm³ eteru i alkaliczuje 20 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Zasadę ekstrahuje się 350 cm³ eteru. Roztwór eterowy przemywa się wodą do zubożenia, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza. Otrzymuje się 5 g 2-metylotio-11-[4-(4-metanosulfonylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, którego jednoclorowodorek wytworzony w środowisku eteru z etanolem, topnieje w tem-

peraturze 203–205°C, jak produkt z przykładu XIII.

Przykład XVI. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-metylotio-11-chloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 24,8 g 2-metylotio-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 38,8 g 1-metylopiperazyny i otrzymuje 14,8 g 2-metylotio-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z acetonitrylu topnieje w temperaturze 102°C.

Przykład XVII. Do oziębionego do około 10°C roztworu złożonego z 14,5 g 2-metylotio-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo- [a, d] cykloheptadienu, 75 cm³ kwasu octowego i 2,4 cm³ kwasu siarkowego (d = 1,83) dodaje się po kropli przy mieszaniu roztwór 4 cm³ 33% wody utlenionej w 20 cm³ kwasu octowego. Następnie roztwór odstawia się na noc, po czym dodaje 100 cm³ wody. Ochładza w kąpeli lodowej i alkalizuje dodając w ciągu 1 godziny 175 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Następnie miesza się z 150 cm³ octanu etylu, dekantuje i warstwę wodną przemywa 300 cm³ octanu etylu. Roztwory octanu etylu łączy się, przemywa 200 cm³ wody, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po przesączeniu i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 16,6 g produktu, który przekrystalizowuje się z 150 cm³ tlenu izopropylu. Otrzymuje się 14,1 g 2-metanosulfinylo-11-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o temperaturze topnienia 136°C.

Przykład XVIII. Postępuje się jak w przykładzie III, lecz stosuje z jednej strony roztwór benzenowy 2-metanosulfinylo-11-chloro-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, wytworzonego z 8,6 g 2-metanosulfinylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, a z drugiej strony 12 g 1-metylopiperazyny i otrzymuje 5,6 g 2-metanosulfinylo-11-(4-metylo-piperazyno)-dwubenzo [a, d] -cykloheptadienu. którego kwaśny dwumaleinian wytworzony w etanolu topnieje w temperaturze około 100°C.

Wyjściowy 2-metanosulfinylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] -cykloheptadien wytwarza się w sposób następujący:

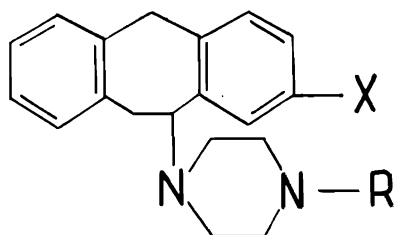
Roztwór 25,4 g 2-metylotio-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu w 250 cm³ chloroformu dodaje się w ciągu 20 minut. do mieszanej i ochładzanej do temperatury około 20°C zawiesiny 44 g kwasu p-nitronadbenzoesowego w 1000 cm³ chloroformu. Mieszanie kontynuuje się w temperaturze zwykłej w ciągu 14 godzin, utworzony kwas p-nitrobenzoesowy oddziela przez odsączenie i przemywa 300 cm³ chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe prze-

mywa się 750 cm³ wodnego 5% roztworu kwaśnego węglanu sodowego, a następnie 500 cm³ wody. Suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z 100 cm³ acetonitrylu. W ten sposób otrzymuje się 22,7 g 2-metanosulfinylo-11-keto-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o temperaturze topnienia 175°C.

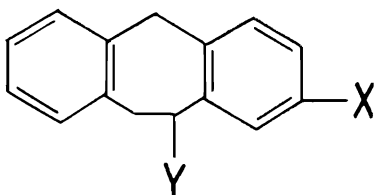
Przez potraktowanie 18,6 g 2-metanosulfinylo-11-ketodwubenzo [a, d] cykloheptadienu 3,5 g borowodoru potasowego w sposób podany w poprzednich przykładach, otrzymuje się 18 g 2-metanosulfinylo-11-hydroksy-dwubenzo [a, d] cykloheptadienu, który po przekrystalizowaniu z 90 cm³ etanolu topnieje w temperaturze 134–135°C.

Zastrzeżenie patentowe

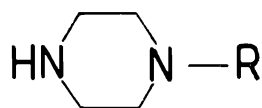
Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, alkenyloowy, alkinyloowy, fenylowy, fenyloalkilowy lub fenyloalkenylowy, w których pierścień fenylowy może być podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca i/lub rodnikami alkilowym, alkoksylowym, nitrowym, aminowym, lub trójfluorometylowym, a X oznacza atom chlorowca lub rodnik cyjanowy, trójfluorometylowy, alkilowy, alkoksylowy, alkilotio, alkanosulfinylowy lub alkanosulfonylowy, przy czym rodniki alkilowe i części alkilowe innych rodników zawierają 1–5 atomów węgla, a rodniki alkenyloowe lub alkinyloowe, jak i części alkenyloowe rodników fenyloalkenylowych zawierają 2–5 atomów węgla, **znamienny tym**, że piperazynę o wzorze ogólnym 3, w którym R ma znaczenie podane poprzednio poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem o wzorze ogólnym 2, w którym X ma znaczenie podane poprzednio, a Y oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, albo zdolny do reakcji ester o wzorze ogólnym Y-R', w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R' jest jednoznaczne z wyżej przytoczonym rodnikiem R, poddaje się reakcji z 11-piperazynodwubenzo [a, d] cykloheptadienem o wzorze ogólnym 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie otrzymując związek o wzorze 1, w którym R nie oznacza wodoru, ani rodnika fenylowego, ewentualnie podstawionego albo utlenia się pochodną dwubenzo [a, d] cykloheptadienu o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza rodnik alkanosulfinylowy lub alkanosulfonylowy na sulfotlenek lub sulfon otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza rodnik alkanosulfinylowy lub alkanosulfonylowy, po czym otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną albo w czwartorzędową sól amoniową.



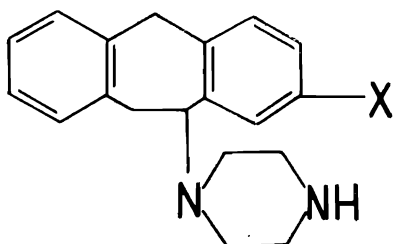
Wzór 1



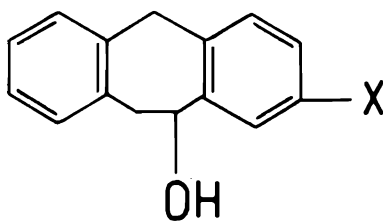
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5