



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07D 209/56
C07D 209/94

Zgłoszono: 04.10.77 (P. 226539)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1982

Twórcy wynalazku: Wojciech Szalecki, Witold Hahn, Waldemar T. Kałczyński

Uprawniony z patentu tymczasowego: Uniwersytet Łódzki Instytut Chemii,
Łódź (Polska)

**Sposób otrzymywania nowego
1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozindolu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowego 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozindolu o wzorze przedstawionym na rysunku. Związek ten wywiera korzystne działanie terapeutyczne i może znaleźć zastosowanie w lecznictwie, a także służyć do wytwarzania innych cennych połączeń.

Sposobem według wynalazku działa się na kwas 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowy hydroksyloaminą i redukuje uzyskany oksym kwasu 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego wodorkiem litowoglinowym w około 2,3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego, prowadząc reakcję redukcji w temperaturze poniżej 70°C, a otrzymany 9-aminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen poddaje się cyklizacji działaniem środków odwadniających, jak pięciotlenek lub tlenochlorek fosforu.

Otrzymany sposobem według wynalazku 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozindol uzyskuje się w zależności od sposobu jego wydzielania, w wolnej postaci lub w postaci jego soli z kwasem nieorganicznym albo organicznym.

Badania farmakologiczne omawianego związku wykazały, iż powoduje on uspokojenie u zwierząt, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, wydłużenie czasu trwania narkozy, obniżenie ciśnienia krwi i zwolnienie akcji serca oraz pogłębienie hipotermii rezerpinowej.

Sposób według wynalazku ilustruje następujący przykład, w którym procenty oznaczają procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład. 10,3 g kwasu 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego rozpuszcza się w 100 cm³ alkoholu etylowego i zobojętnia 50% ługiem potasowym. Do otrzymanego roztworu, po ogrzaniu do łagodnego wrzenia, wkrapla się zobojętniony sodą roztwór 3 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 50 cm³ wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 30 minut do wrzenia, a następnie chłodzi. Otrzymane kryształy po odsączeniu rozpuszcza się w alkoholu etylowym i roztwór zakwasza kwasem solnym. Otrzymuje się z wydajnością 64% oksym kwasu 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego w postaci bezbarwnych kryształów. Temperatura topnienia produktu po krystalizacji z czterochloru węgla wynosi 167–170°.

Do zawiesiny 2 g wodorku litowoglinowego w 60 cm³ tetrahydrofuranu wkrapla się w temperaturze około 60° roztwór 4,2 g oksymu kwasu 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego w 50 cm³ tetrahydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 11 godzin, po czym ochładza się ją i rozkłada nadmiar wodorku litowoglinowego wodą. Nieorganiczny osad odsącza się i przemywa

eterem. Rozpuszczalniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza na gorąco w 50 cm³ metanolu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 7,5 cm³ stężonego kwasu solnego, a następnie 0,25 dcm³ wody i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje metanol. Otrzymany roztwór odbarwia się na gorąco węglem aktywowanym. Po odsączeniu węgla przesącz chłodzi się i wytrąca produkt nadmiarem ługu sodowego. Osad odsącza się, przemywa wodą i po frakcjonowanej krystalizacji z etanolu z eterem etylowym otrzymuje 23% 9-aminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu o temperaturze topnienia 219–222° i 31% 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozindolu o temperaturze topnienia 117–119°.

Roztwór 2,65 g 9-aminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu w 25 cm³ tlenochlorku fosforu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochlorku fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem dodaje się do pozostałości 5% roztwór ługu sodowego i ekstrahuje produkt eterem. Po przemyciu warstwy organicznej wodą eter oddestylowuje się. Pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu, otrzymując z wydajnością powyżej 90% 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozindol o temperaturze topnienia 118–120°. Chlorowodorek tego związku wykazuje temperaturę topnienia z rozkładem 320–322°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowego 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo-[4,5:8,9]-3a,6-etenozindolu o wzorze przedstawionym na rysunku, **znamienny** tym, że na kwas 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowy działa się hydroksyloaminą i redukuje uzyskany oksym kwasu 9-formylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego wodorkiem litowoglinowym w około 2,3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego, prowadząc reakcję redukcji w temperaturze poniżej 70°C, a otrzymany 9-aminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen poddaje się reakcji cyklizacji działaniem środków odwadniających.

