

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

122 072

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.11.76 (P. 193745)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1984

Int. CL³.

C07D 209/56

C07D 209/94

CZYTELNIJA

Twórcy wynalazku: Witold Hahn, Romuald Bartnik, Wojciech Szalecki,
Waldemar Kałczyński

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

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenoidolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenoidolu o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową względnie atom wodoru. Związki te oraz ich sole addycyjne z kwasami wykazują korzystne właściwości farmakodynamiczne i mogą mieć zastosowanie w lecznictwie.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, wytwarza się drogą reakcji kwasu 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego o wzorze 2 z nadmiarem aminy pierwszorzędowej zawierającej niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, a utworzoną zasadę Schiffa redukuje się in situ za pomocą borowodorku sodu względnie potasu i otrzymany aminokwas o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się odwodnieniu, otrzymując laktam o wzorze 4, który redukuje się dalej glinowodorkiem litowym w rozpuszczalniku eterowym, jak tetrahydrofuran, uzyskując związki o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową. W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R stanowi atom wodoru, poddaje się związek o wzorze 1, w którym R stanowi grupę benzylową, katalitycznemu uwodornieniu.

Uzyskane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Odwodnienie związków o wzorze 3, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, prowadzi się przez stapianie albo przez ogrzewanie do temperatury 100–200°C w takich rozpuszczalnikach, jak toluen, ksyleny lub chinolina względnie przez ogrzewanie do wrzenia z bezwodnikiem octowym lub chlorkiem acetylu.

Proces według wynalazku prowadzi się korzystnie w ten sposób, że kwas 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowy o wzorze 2 ogrzewa się z nadmiarem alkoholowego roztworu aminy pierwszorzędowej i usuwa nadmiar aminy oraz rozpuszczalnik przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały syrop, stanowiący zasadę Schiffa, rozpuszcza się w niższym alkoholu, korzystnie metanolu i redukuje w temperaturze pokojowej, dodając niewielkimi porcjami, przy energicznym mieszaniu, stały borowodorek sodu lub potasu w ilości 1–4 moli na każdy mol związku wyjściowego o wzorze 2. Roztwór po redukcji ogrzewa się ostrożnie do

wrzenia, odparowując do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i zakwasza kwasem solnym lub octowym, otrzymując aminokwas o wzorze 3. Aminokwas ten poddaje się odwodnieniu przez stapianie w temperaturze 150–200°C w ciągu 1–3 godzin albo przez ogrzewanie do wrzenia z bezwodnikiem octowym w ciągu 1–5 godzin lub z chlorkiem acetylu w ciągu 10–30 godzin i następnie przez odparowanie do sucha. Szczególnie korzystnie prowadzi się odwodnienie przez ogrzewanie aminokwasu we wrzącym toluenie lub ksylenie w ciągu 1–8 godzin lub przez ogrzewanie w chinolinie do temperatury 180–200°C w ciągu 1–5 godzin i następnie przez odparowanie rozpuszczalnika.

Otrzymane związki o wzorze 4 oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalnika organicznego, szczególnie z benzyny, a następnie dodaje porcjami do wrzącej zawiesiny glinowodoru litowego w bezwodnym rozpuszczalniku eterowym takim, jak tetrahydrofuran. Stosuje się 0,5 do 3-moli glinowodoru litowego na każdy mol wyjściowego związku o wzorze 4. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu kilku do kilkudziesięciu godzin, po czym rozkłada się nadmiar glinowodoru i po odsączeniu soli nieorganicznych wydziela związki o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową. Produkty te oczyszcza się chromatograficznie lub przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych, szczególnie niższych alkoholi.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, poddaje się związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzylową, katalitycznemu uwodornieniu celem usunięcia grupy benzylowej. Uwodornienie to prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w metanolu w temperaturze 20–100°C w ciągu 2–10 godzin pod ciśnieniem 2–50 atmosfer. Jako katalizator stosuje się pallad osadzony na węglu lub na azbieście. Produkt wydziela się przez odsączenie katalizatora i odparowanie roztworu. Związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

W celu otrzymania chlorowodorów rozpuszcza się związki o wzorze 1 w rozcieńczonym kwasie solnym, odparowuje do sucha i pozostałość oczyszcza przez krystalizację z wody.

Związek wyjściowy o wzorze 2 można wytwarzać przez reakcję 9-formyloantracenu z kwasem akrylowym we wrzącym bezwodniku octowym w ciągu kilkudziesięciu godzin. Uzyskany produkt wyodrębnia się z masy reakcyjnej w znany sposób i oczyszcza przez rozpuszczenie w roztworze sody i wytrącenie kwasem solnym.

Badania farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wykazały, iż związki te powodują uspokojenie u zwierząt, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmniejszenie ruchliwości, wydłużenie czasu trwania narkozy, obniżenie ciśnienia krwi i zwolnienie akcji serca, zwiększenie amplitudy oddychania oraz pogłębienie hipotermii rezerpinowej.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady, w których procenty oznaczają procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza:

Przykład I. Do roztworu 1,6 g wodorotlenku sodu w 2 cm³ wody dodaje się 30 cm³ alkoholu etylowego oraz 11,1 g kwasu 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się 20 cm³ 33% alkoholowego roztworu metyloaminy i całość ogrzewa do słabego wrzenia przez 20 minut. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje 20 cm³ 33% alkoholowego roztworu metyloaminy, ponownie ogrzewa do wrzenia przez 20 minut i dokładnie odparowuje. Pozostały olej, który stanowi zasadę Schiffa, rozpuszcza się w 100 cm³ metanolu, odbarwia węglem i do otrzymanego roztworu dodaje w ciągu pół godziny małymi porcjami 4,65 g borowodoru sodu, chłodziąc jednocześnie mieszaninę reakcyjną lodem. Miesza się przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, ogrzewa ostrożnie do wrzenia, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 cm³ wody, roztwór obrabia węglem aktywnym i zakwasza kwasem octowym.

Wydzielony osad odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy, uzyskując 12,5 g dwuwodnego kwasu 9-metyloaminometylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego o temperaturze topnienia 137–138°.

Mieszaninę 12 g kwasu 9-metyloaminometylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego oraz 50 cm³ chinoliny ogrzewa się w łaźni olejowej do temperatury 190–200° przez 2 godziny, oddestylowując jednocześnie tworzącą się wodę. Większość chinoliny oddestylowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, a resztę usuwa przez destylację z parą wodną.

Otrzymaną wodną zawiesinę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, ekstrakt suszy i odparowuje, a pozostały olej krystalizuje z benzyny, uzyskując 8 g 1-okso-2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo/4,5:8,9/-3a,6-etenizoindolu o temperaturze topnienia 135–136°.

Do wrzącej zawiesiny 2,5 g glinowodoru litowego w 50 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu wkrapla się w ciągu 15 minut przy energicznym mieszaniu roztwór 6 g 1-okso-2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo/4,5:8,9/-3a,6-etenizoindolu w 50 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin, po czym rozkłada się nadmiar glinowodoru przez ostrożne wkroplenie metanolu,

a następnie wody. Po przesączeniu warstwę organiczną suszy się i odparowuje. Otrzymany oleisty produkt oczyszcza się chromatograficznie w kolumnie wypełnionej zasadowym tlenkiem glinu, wymywając związek toluenem. Uzyskuje się 4 g 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu, który po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu posiada temperaturę topnienia 97–98,5°. Chlorowodorek wyżej wymienionego związku posiada temperaturę topnienia 202–204°.

Stosowany jako związek wyjściowy kwas 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowy otrzymuje się w następujący sposób.

Mieszaninę 20,6 g 9-formyloantracenu oraz 7,2 g kwasu akrylowego w 150 cm³ bezwodnika octowego ogrzewa się do łagodnego wrzenia w ciągu 40 godzin, dodając w odstępach kilku godzin dalsze porcje kwasu akrylowego. Łącznie dodaje się jeszcze 14,4 g kwasu akrylowego. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje 100 cm³ 80% kwasu octowego oraz 1 cm³ stężonego kwasu solnego, ogrzewa całość do wrzenia przez 2 godziny i ponownie odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w nadmiarze 10% roztworu sodu, obrabia węglem aktywnym i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym.

Wydzielony produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy, uzyskując 25,3 g kwasu 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego o temperaturze topnienia 201–205°.

Przykład II. Do roztworu 5,8 g wodorotlenku potasowego w 200 cm³ bezwodnego etanolu dodaje się 27,8 g kwasu 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego oraz 53,5 g benzyloaminy, ogrzewa do łagodnego wrzenia przez 2 godziny i dokładnie odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 250 cm³ metanolu i do otrzymanego roztworu dodaje małymi porcjami przy energicznym mieszaniu 8,4 g borowodorku sodu. Podczas dodawania borowodorku utrzymuje się temperaturę mieszaniny poniżej 20° przez chłodzenie lodem. Miesza się jeszcze przez pół godziny w temperaturze pokojowej, po czym ostrożnie ogrzewa się do temperatury wrzenia, utrzymując ją przez 15 minut. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 300 cm³ wody, a roztwór obrabia węglem aktywnym i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym.

Wydzielony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, uzyskując 32,7 g jednowodnego kwasu 9-benzyloaminometylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego, który po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu posiada temperaturę topnienia 111–113°.

Mieszaninę 12,5 g jednowodnego kwasu 9-benzyloaminometylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowego oraz 200 cm³ toluenu ogrzewa się do wrzenia przez 3 godziny, usuwając azeotropowo tworzącą się wodę.

Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha pod normalnym, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny bezwodnego etanolu i n-heksanu w stosunku 3:1, uzyskując 9,5 g 1-okso-2-benzylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu o temperaturze topnienia 127–129°.

W dalszym ciągu postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I, stosując na 7 g 1-okso-2-benzylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu 2,1 g glinowodorku litowego w 150 cm³ tetrahydrofuranu i ogrzewając reagenty do wrzenia w ciągu 12 godzin. Uzyskuje się po krystalizacji z metanolu 3,2 g 2-benzylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu o temperaturze topnienia 98,5–101°. Chlorowodorek wyżej wymienionego związku posiada temperaturę topnienia 247–250°.

Przykład III. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie II, po czym roztwór 5,5 g otrzymanego sposobem podanym w przykładzie II 2-benzylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu w 400 cm³ metanolu uwodornia się w ciągu 6 godzin wodorem przy ciśnieniu 40 atmosfer, w temperaturze 90° w obecności 0,7 g 5% palladu osadzonego na węglu. Po odsączeniu katalizatora oddestylowuje się rozpuszczalnik, otrzymując 4,1 g 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu, który po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu posiada temperaturę topnienia 118–120°. Chlorowodorek wyżej wymienionego związku posiada temperaturę topnienia 320–322°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo /4,5:8,9/-3a,6-etenizoidolu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową lub grupę benzyłową względnie atom wodoru, z n a m i e n n y t y m, że kwas 9-formylo-9,10-dihydro-9,10-etano-12-antracenokarboksylowy o wzorze 2 traktuje się nadmiarem aminy pierwszorzędowej zawierającej niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzyłowy, a następnie redukuje in situ utworzoną zasadę Schiffa za pomocą borowodorku sodu względnie potasu i otrzymany aminokwas o wzorze 3, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzyłową, poddaje się odwodnieniu, po czym

redukuje się wytworzony związek o wzorze 4, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzyłową, glinowodorkiem litowym w rozpuszczalniku eterowym, jak tetrahydrofuran, przy czym w przypadku uzyskania związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzyłową, poddaje się ten związek ewentualnie katalitycznemu uwodornieniu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że odwodnienie związków o wzorze 3 prowadzi się przez stapianie albo przez ogrzewanie do temperatury 100–200°C w rozpuszczalnikach, jak toluen, ksyleny lub chinolina względnie przez ogrzewanie do wrzenia z bezwodnikiem octowym lub chlorkiem acetylu.

