



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 21.VI.1967 (P 121 388)

Pierwszeństwo: 21.VI.1966 dla zastrz. 2 i 3
06.III.1967 dla zastrz. 1
Szwajcaria

MKP C 07 d, 31/20

Opublikowano: 5.I.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ernst Jucker, Anton Ebnöther, Jean Michel Bastian

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania soli addycyjnych z kwasami nowych pochod- nych 1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c]pirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli addycyjnych z kwasami nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, grupę benzylową lub fenyloetylową, a R_2 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub niższy rodnik alkilowy. Związki o wzorze 1 posiadają asymetryczny atom węgla i mogą występować w optycznie jednolitej lub racemicznej postaci.

Sposób według wynalazku polega na tym, że od hydroksywiązków o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, odszczepia się wodę działaniem mocnych kwasów.

Produkty końcowe o wzorze 1 są trwałe w postaci swoich soli addycyjnych z kwasami, natomiast gdy występują jako wolne zasady, to następuje przegrupowanie wskutek przesunięcia podwójnego wiązania z pozycji 4a, 5 w położenie 4a, 9b. Dlatego do odszczepiania wody stosuje się przede wszystkim mocne kwasy, które ze związkami o wzorze 1 tworzą krystaliczne sole. Odpowiednimi kwasami są na przykład chlorowodor lub bromowodor, kwas siarkowy, azotowy, fosforowy lub kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy, naftalenodwusulfonowy-1,5 i podobne. Jeśli jako produkty wyjściowe stosuje się optycznie czynne związki o wzorze 2, to otrzymuje się optycznie czynne produkty końcowe o wzorze 1.

Sposób według wynalazku można prowadzić na przykład jak następuje. Hydroksywiązek o wzorze 2 ogrze-

2

wa się jako wolną zasadę lub w postaci soli addycyjnej z kwasami, na przykład jako chlorowodorek, w wodnym roztworze kwasu mineralnego, jak na przykład w 2n kwasie solnym, w mieszaninie stężonego kwasu solnego i wody w stosunku 3:1 lub 2:1 i podobnym, w ciągu około pół godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Powstająca sól addycyjna z kwasami, na przykład chlorowodorek związku o wzorze 1 wytrąca się najczęściej już podczas ogrzewania lub przy chłodzeniu mieszaniny reakcyjnej, na przykład do temperatury 0°C, w postaci krystalicznego osadu, który odfiltrowuje się; w przeciwnym razie roztwór reakcyjny odparowuje się aż do rozpoczynającej się krystalizacji względnie do suchości. Odfiltrowany względnie otrzymany jako pozostałość surowy produkt może być oczyszczony w znany sposób.

Zamiast kwasów mineralnych można także do odszczepiania wody w analogiczny sposób stosować organiczne kwasy sulfonowe, na przykład kwas naftalenodwusulfonowy-1,5. Jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się związki o wzorze 21, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_1^{VII} oznacza rodnik alkenylowy zawierający grupę o wzorze 22, w którym R_6 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_7 i R_8 oznaczają niższy rodnik alkilowy, to odszczepianie wody prowadzi się korzystnie z wyłączeniem wody.

Jeżeli odszczepia się wodę za pomocą mocnych kwasów od 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno-[1,2-c]pirydynolu-5, to otrzymuje się sole addycyjne z kwasami 1,3,4,9b-czterowodoro-2-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny.

Hydroksyzwiązki o wzorze 2 można otrzymać w następujący sposób:

a) Redukuje się ketony o wzorze 9, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, kompleksowymi wodorokami metali alkalicznych w rozpuszczalniku, na przykład wodorokiem litowoglinowym w czterowodorofuranie, dioksanie i podobnym lub borowodorokiem sodowym w etanolu, etanolu/wodzie i podobnym.

b) Związki o wzorze 3, w którym R_1^I oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę fenyloetylową, a R_2 posiada wyżej podane znaczenie, otrzymuje się przez katalityczne uwodornienie ketonów o wzorze 9, przy czym redukuje się ewentualne grupy alkenylowe lub alkinyłowe do odpowiednich grup alkilowych, względnie odszczepia się ewentualną grupę benzyłową. Jako katalizator uwodornienia stosuje się na przykład platynę, pallad, nikiel Raney'a i podobne, a jako rozpuszczalnik zwłaszcza niższe alkanole, jak etanol.

c) Związki o wzorze 4, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_1^{II} oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, grupę benzyłową lub fenyloetylową, otrzymuje się ze związków o wzorze 5, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, przez reakcję ze związkami o wzorze $R_1^{II}-X$, w którym R_1^{II} ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza grupę kwasową zdolnego do reakcji estru, zwłaszcza atom chloru, bromu, jodu albo grupę kwasu metanosulfonowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego w obecności środka wiążącego kwasy. Reakcję związków o wzorze 5 i $R_1^{II}-X$ prowadzi się na przykład w obecności węglaanu potasowego, trójetiloaminy lub innego środka wiążącego kwasy w obojętnym w warunkach reakcji organicznym rozpuszczalniku, takim jak etanol, chloroform, ksylen i podobne, zwłaszcza w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 15—25 godzin.

d) Związki o wzorze 6, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_1^{III} oznacza niższy rodnik alkilowy, zawierający przy atomie węgla połączonym z atomem azotu przynajmniej dwa atomy wodoru, grupę benzyłową lub fenyloetylową, otrzymuje się przez redukcję związków o wzorze 15, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy albo alkoksylowy, fenyłowy albo benzyłowy lub związków o wzorze 17, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_4 oznacza atom wodoru lub rodnik o wzorze $-CO-R_3$, przy czym R_3 posiada znaczenie wyżej podane, za pomocą wodoru litowo-glinowego w obojętnym w warunkach reakcji organicznym rozpuszczalniku, na przykład czterowodorofuranie. Następuje przy tym redukcja grupy N-alkoksykarbonylowej do grupy metylowej, względnie grupy N-acylowej do odpowiedniej grupy alkilowej względnie aralkilowej i w podobny sposób — redukcja grupy ketonowej w związku o wzorze 15, względnie redukcyjne odszczepianie ewentualnie obecnej grupy O-acylowej lub O-alkoksykarbonylowej w związku o wzorze 17.

e) Związki o wzorze 7, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_1^{IV} oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy zawierający przynajmniej dwa atomy węgla, otrzymuje się przez katalityczne uwodornianie związków o wzorze 8, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_1^V oznacza grupę benzyłową lub niższy rodnik alkenylowy lub alkinyłowy, przy czym odszczepia się grupę benzyłową, względnie redukuje niższy rodnik

alkenylowy lub alkinyłowy do odpowiedniego rodnika alkilowego.

Hydroksyzwiązki o wzorze 2, otrzymane według tych sposobów, można w znany sposób wydzielić jako wolne zasady lub w postaci soli i oczyścić według znanych metod. Optycznie aktywne związki o wzorze 2 otrzymuje się, gdy odpowiednie racemiczne związki przeprowadza się przez reakcję z optycznie czynnymi kwasami, na przykład z kwasem dwu-p-tolilo-d-winowym, w diastereoizomeryczne sole, te rozdziela drogą frakcjonowanej krystalizacji i następnie uwalnia zasady za pomocą alkali.

Stosowane do otrzymywania hydroksyzwiązków o wzorze 2 produkty wyjściowe są częściowo nie znane, można je otrzymać następująco:

Niższy ester alkilowy kwasu izonikotynowego poddaje się reakcji ze związkami o wzorze $R_1^{II}-X^I$, w którym R_1^{II} ma wyżej podane znaczenie, a X^I oznacza atom bromu lub jodu, otrzymując odpowiednie halo-genki 4-alkoksykarbonylo-1- R_1^{II} -pirydyniowe, na przykład przez wielogodzinne ogrzewanie składników w etanolu. Z otrzymanego produktu otrzymuje się za pomocą borowodoru sodowego ester kwasu czterowodoroozonikotynowego o wzorze 18, w którym R_1^{II} ma znaczenie wyżej podane, a R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, który poddaje się reakcji ze związkami magnezowymi o wzorze 19, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane i hydrolizuje otrzymane produkty do związków o wzorze 20, w którym R_1^{II} , R_2 i R_5 mają znaczenie wyżej podane.

Z powyższych związków uzyskuje się ketony o wzorze 10, w którym R_1^{II} i R_2 mają znaczenie wyżej podane, albo przez ogrzewanie z kwasem polifosforowym, albo przez hydrolizę do wolnych kwasów karboksylowych, wytwarzanie chlorków kwasowych na przykład za pomocą chlorku tionylu i traktowanie tych ostatnich bezwodnym chlorkiem glinowym.

Niepodstawione przy azocie ketony o wzorze 11, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, otrzymuje się ze związków o wzorze 12, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, przez ogrzewanie z niższym estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego, a następnie przez hydrolizę otrzymanych uretanów (wzór 16, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_3^I oznacza niższą grupę alkoksylową) na przykład za pomocą kwasu solnego.

Związki o wzorze 5 otrzymuje się przez redukcję ketonów o wzorze 13, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, a R_1^{VI} oznacza atom wodoru lub grupę benzyłową, przy czym w ostatnim przypadku stosuje się zwłaszcza wodor wzbudzany katalitycznie, w przeciwnym razie w produkcji redukcji grupę benzyłową odszczepia się dodatkowo hydrogenolitycznie.

Związki o wzorach 15 względnie 17 otrzymuje się przez reakcję związków o wzorach 11 względnie 5, z bezwodnikiem octowym lub ze związkami o wzorze $Cl-CO-R_3$, w którym R_3 ma znaczenie wyżej podane, w obecności środka wiążącego kwasy, takiego jak pirydyna, przy czym ze związków o wzorze 5 mogą powstawać mieszaniny pochodnych N- $CO-R_3$ i O,N-bis ($-CO-R_3$).

Przy redukcji związków o wzorze 17 za pomocą wodoru litowo-glinowego (patrz punkt d) odszczepia się redukcyjnie ewentualnie obecną grupę O-acyłową lub O-alkoksykarbonyłową, tak że rozdział takiej miesza-

ny nie jest konieczny; ewentualnie obecną grupę 0-acylową lub 0-alkoksykarbonylową można także odszczepić hydrolitycznie przed redukcją na przykład przez 10-15-minutowe ogrzewanie z roztworem wodorotlenku potasowego w niższym alkanolu.

Związki o wzorze 8 otrzymuje się albo przez redukcję odpowiednich ketonów o wzorze 14, w którym R_1^V i R_2 mają znaczenie wyżej podane, za pomocą borowodoru sodowego lub wodoru litowo-glinowego albo także przez reakcję związków o wzorze 5 ze związkami o wzorze $R_1^V - X$, w którym R_1^V i X mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka wiążącego kwasy.

Sole addycyjne z kwasami pochodnych indenopirydyny o wzorze 1 są nowe i odznaczają się przy małej toksyczności cennymi własnościami farmakodynamicznymi. Wykazują zdecydowaną skuteczność przeciwbólową, którą można wykazać na myszy i małpie; oprócz tego posiadają pewne własności psychotropowe. Sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 wykazują wybitne obniżenie ciśnienia krwi u zwierząt wykazujących nadciśnienie (szczur Grolemana) bez istotnego wpływu na normalne tętno ciśnienia krwi zwierząt. Posiadają również własności przeciwwzapalne, szczególnie wyraźne przy pochodnych alkenylowych i alkinylowych.

Sole addycyjne z kwasami nowych związków o wzorze 1 można zatem stosować w terapii jako środki przeciwbólowe przy bólach różnego pochodzenia i w psychiatrii do leczenia zaburzeń neurotycznych i psychotycznych. Mogą także znaleźć zastosowanie w internie do leczenia nadciśnienia. Przeciętą dawką dzienną wynosi 1-100 mg i można podawać ją w 1-4 porcjach.

Fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 można jako środki lecznicze podawać same albo w odpowiednich postaciach leczniczych wraz z farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi.

O ile wytwarzanie związków wyjściowych nie zostało opisane, są one znane lub mogą być otrzymane w znany sposób, względnie analogicznie do sposobów tu opisanych lub analogicznie do znanych sposobów.

W następujących przykładach, które wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I: 2-metylo-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 20,0 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się z 200 ml 2n kwasu solnego w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Potem mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 0°C i filtruje wytrącony chlorowodorek związku wymienionego w tytule, który suszy się w eksykatorze i przekształca w metanolu. Temperatura topnienia 250—260°C, z rozkładem.

2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 potrzebny jako produkt wyjściowy można otrzymać według następujących sposobów.

Roztwór 20,0 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 150 ml etanolu wytrząsa się z wodorem i 0,5 g tlenku platyny w temperaturze 60°C i pod ciśnieniem 5 atm do pochłonięcia obliczonej ilości wodoru. Katalizator odfiltrowuje się, przesącz odparowuje, a pozostałość krystalizuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sze-

ściowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 143—145°C.

Do roztworu 50,0 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 50 ml etanolu wkrapla się roztwór 19 g bromowodoru sodowego w 50 ml wody, w ciągu 10 minut przy dobrym mieszaniu, przy czym temperatura dochodzi do około 40°C. Miesza się jeszcze 1 godzinę w temperaturze 40°C, potem 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, następnie wkrapla się 60 ml metanolu, a po dalszej godzinie ochładza się, po tym osad odfiltrowuje się, a przesącz odparowuje do suchości.

Pozostałość na filtrze łączy się z pozostałością po odparowaniu przesączu i wprowadza się je do wody i chloroformu, wytrząsa do zupełnego zaniku obu faz roztworu, oddziela warstwę chloroformową i ekstrahuje fazę wodną jeszcze dwa razy chloroformem. Suszy się połączone organiczne fazy za pomocą siarczanu magnezowego, odparowuje i krystalizuje pozostałość kilka razy z izopropanolu. Otrzymuje się podobny związek jak uprzednio o temperaturze topnienia 143—145°C. Z roztworu macierzystego otrzymuje się dalszą frakcję, która topi się w temperaturze około 132—136°C i przechodzi z mieszaniny stereoizomerów wyżej wspomnianego związku i która może dalej być przekazana do odszczepiania wody bez żadnych zabiegów.

Zawiesinę 1,9 g wodoru litowo-glinowego w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu poddaje się reakcji kropłowo w temperaturze 20°C, w trakcie mieszania, z roztworem 20,1 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 100 ml czterowodorofuranu, mieszaninę ogrzewa przez 2 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, potem po ochłodzeniu do temperatury 10°C wkrapla się 8 ml nasyconego roztworu wodnego siarczanu sodu i odfiltrowuje osad, który ekstrahuje się kilkakrotnie wrzącym czterowodorofuranem. Połączone przesącze odparowuje się, a pozostałość krystalizuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 143—145°C.

Roztwór 20 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 150 ml etanolu uwodornia się w wstrząsowym autoklawie w temperaturze pokojowej i ciśnieniu 50 atm przez 18 godzin w obecności 2 ml niklu-Raney'a. Po tym odfiltrowuje się katalizator, przesącz odparowuje w próżni, a pozostałość krystalizuje dwa razy z izopropanolu. Temperatura topnienia 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 143—145°C.

Zawiesinę 3 g wodoru litowo-glinowego w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu poddaje się reakcji w ciągu 15 minut, w trakcie mieszania po kropli z roztworem 10 g 2-etoksykarbonylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 50 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę w ciągu 2 godzin miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, potem ochładza się do temperatury pokojowej i poddaje się reakcji kropłami z nasyconym roztworem wodnym siarczanu sodu, do powstania osadu. Filtruje się, pozostałość na filtrze ekstrahuje trzykrotnie wrzącym czterowodorofuranem, a połączone przesącze odparowuje w próżni. Pozostałość przekształca się z izopropanolu, potem z acetonu. 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 topi się w temperaturze 143—145°C.

2-etoksykarbonylo- 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro- 5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 potrzebny jako produkt wyjściowy dla realizacji powyższego sposobu można otrzymać na przykład następująco.

Roztwór 20 g 2-metylo- 1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 100 ml pirydyny poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej z 13,8 ml bezwodnika octowego i odstawia na 24 godziny. Potem odparowuje się w próżni w temperaturze 40°C, pozostający olej wlewa się do 200 ml wody i po ochłodzeniu lodem i w trakcie dobrego mieszania alkalizuje się wodnym roztworem węglaanu sodu. Pozostający osad po krótkim czasie odfiltrowuje się, przemywa dobrze wodą i suszy w eksykatorze. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu 2-metylo-5-acetoksy- 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydyna topi się w temperaturze 98—100°C.

Do roztworu 21,6 g powyższej 2-metylo-5-acetoksy-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydyny w 200 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 40,7 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 50 ml benzenu, przy czym temperatura dochodzi do około 30°C. Następnie przez 3 godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, przy czym z początku powstający osad, po większej części rozpuszcza się znowu. Potem ochładza się, wytrząsa najpierw z 150 ml wody, następnie 2 razy z 1 n kwasem solnym, każdorazowo po 150 ml i znowu 2 razy z wodą, każdorazowo po 100 ml, suszy się warstwę benzenową za pomocą siarczuanu magnezowego i odparowuje.

Pozostający żółty, lepki olej ogrzewa się jako surową 2-etoksykarbonylo-5- acetoksy-1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynę z roztworem 25 g wodorotlenku potasu w 250 ml butanolu przez 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem ochładza się, rozcieńcza 400 ml eteru i wytrząsa kilkakrotnie z wodą, aż popłuczyny będą reagowały obojętnie. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezowym fazę organiczną odparowuje się, a pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią, przy czym 2-etoksykarbonylo-1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 przechodzi w temperaturze 190—200°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg jako słabo żółto zabarwiony lepki olej. Temperaturę oznaczono na łaźni powietrznej.

Przykład II: 2-metylo-1,3,4,9b- czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. Roztwór 5 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 i 15 g kwasu naftalenodwusulfonowego-1,5 w 50 ml wody ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Po tym mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości i pozostałość krystalizuje 2 razy w etanolu. 1,5-dwusulfonian bis(2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna naftalenu topnieje z rozkładem w temperaturze 275—280°C.

Przykład III: 2-benzyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w mieszaninie 15 ml stężonego kwasu solnego i 35 ml wody ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Przy ochładzaniu mieszaniny reakcyjnej wykrysztalizowuje się chlorowodurek związku wymienionego w tytule, który odfiltrowuje się i przekrystalizowuje najpierw z wody potem z etanolu. Przy ogrzewaniu w tem-

peraturze 165°C zabarwia się powoli na zielono i topnieje z rozkładem w temperaturze 215—225°C.

Związek potrzebny jako materiał wyjściowy otrzymuje się jak następuje:

5 Bromek 4-etoksykarbonylo-1-benzylpirydyniowy. 226 g estru etylowego kwasu izonikotynowego i 390 g bromku benzylu w 375 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną poddaje się reakcji z eterem aż do rozpoczęcia krystalizacji. Po kilku godzinach osad odfiltrowuje się i gruntownie na koniec przemywa eterem. Otrzymuje się związek wymieniony w tytule, w postaci hygroskopijnych kryształów, które topią się z rozkładem w temperaturze 168°C.

15 Ester etylowy kwasu 1-benzyl-1,2,5,6-czterowodoro-izonikotynowego. Roztwór 326 g bromku 4-etoksykarbonylo-1-benzylpirydyniowego w 1,4 l metanolu poddaje się reakcji porcjami w temperaturze —5—0°C w ciągu 2 godzin z 40 g borowodoru sodowego i mieszaninę w temperaturze pokojowej miesza się w ciągu 3½ godziny. Po tym metanol oddestylowuje się zupełnie pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wprowadza się do 1 l benzenu, wytrącony osad odfiltrowuje się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, przy czym ester etylowy kwasu 1-benzyl-1,2,5,6-czterowodoroizonikotynowego przechodzi w temperaturze 115—118°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg; $n_D^{20} = 1,5337$.

30 Ester etylowy kwasu 1-benzyl-3-fenylizoniipekotynowego (mieszanina izomerów). Układa się warstwowo 30,9 g wiórków magnezowych z 120 ml absolutnego czterowodorofuranu, dodaje się nieco jodu i około 30 ml roztworu 209 g bromobenzenu w 300 ml absolutnego toluenu i ogrzewa do zapoczątkowania reakcji. Po tym wkrapla się resztę wyżej wymienionego roztworu bromobenzenu tak szybko, że roztwór stale wrze, około 1 godziny, i następnie ogrzewa się jeszcze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną.

40 Do tego roztworu bromku fenylomagnezowego wkrapla się teraz w temperaturze —15°C, w ciągu 1 godziny, przy dobrym mieszanu, roztwór 149 g estru etylowego kwasu 1-benzyl-1,2,5,6-czterowodoroizonikotynowego w 150 ml absolutnego benzenu, następnie miesza się przez 1 godzinę w temperaturze —15°C, a potem mieszaninę reakcyjną wlewa w trakcie mieszania do 2 l 20% roztworu wodnego chlorku amonowego z lodem. Odfiltrowuje się przez ziemię okrzemkową, oddziela fazę organiczną i ekstrahuje fazę wodną dwa razy eterem, połączone fazy organiczne ekstrahuje się trzy razy ilością 1 l 10% roztworu wodnego kwasu octowego.

55 Kwaśny wodny ekstrakt ochłodzony lodem poddaje się reakcji z ługiem potasowym aż do wystąpienia alkalicznej reakcji i wydzieloną zasadę wprowadza się do chlorku metylenu, fazę organiczną przemywa się nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, suszy za pomocą siarczuanu magnezowego i odparowuje. Pozostałość rozciera się z 250 ml heksanu, po czym wykrysztalizowuje się mała ilość 1-benzyl-4-benzilo-3-fenylpirydyna o temperaturze topnienia 162°C.

65 Osad odfiltrowuje się, przesącz odparowuje, a pozostałość destyluje pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, przy czym związek wymieniony w tytule przechodzi w temperaturze 170—180°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5. Do 700 g kwasu polifosforowego daje się w temperaturze około 100°C 68 g estru etylowego kwasu 1-benzyl-3-fenylizonipekotynowego (mieszanina izomerów), powoli ogrzewa do temperatury 180°C w atmosferze azotu i przy dobrym mieszaniu w ciągu 1 godziny i w tej temperaturze utrzymuje się jeszcze przez 3 godziny. Ciemnobrunatny roztwór reakcyjny schładza się do temperatury 100°C i wlewa do 1 l wody.

Roztwór w atmosferze azotu i dobrym mieszaniu alkaliczuje się 50% roztworem wodnym wodorotlenku potasu w ilości około 1,4 l. Potem dodaje się 1,5 l eteru, dobrze miesza, odfiltrowuje przez ziemię okrzemkową, oddziela warstwę eterową i fazę wodną ekstrahuje jeszcze dwa razy eterem. Warstwy eterowe łączy się, suszy za pomocą węgla potasu i odparowuje. Pozostałość pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem destyluje się, przy czym związek wymieniony w tytule przechodzi w temperaturze mierzonej na łaźni powietrznej 180–200°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg, jako żółty lepki olej. Jest on bardzo wrażliwy na tlen i dlatego natychmiast przerabia się go dalej. Temperatura topnienia chlorowodoru po krystalizacji z izopropanolu wynosi 210°C, z rozkładem.

2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5. Do zawiesiny 3 g wodoru litowo-glinowego w 25 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze 10°C roztwór 29 g 2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 75 ml absolutnego czterowodorofuranu.

Mieszaninę w ciągu 1 godziny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Schładza się do temperatury 0°C i poddaje się reakcji kroplami, przy dobrym chłodzeniu z 13 ml nasyconego wodnego roztworu siarczanu sodu. Osad odfiltrowuje się i ekstrahuje jeszcze dwa razy wrzącym czterowodorofuranem, używając do tego celu każdorazowo po 100 ml. Połączone przesącze odparowuje się i pozostałość destyluje pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, przy czym związek wymieniony w tytule, jako żółty, ciągnący się olej przechodzi w zmierzzonej na łaźni powietrznej temperaturze 180–190°C, pod ciśnieniem 0,02 mm Hg.

Destylat rozpuszcza się w 50 ml etanolu i dodaje roztwór 15,1 g kwasu naftalenodwusulfonowego 1,5 w 50 ml etanolu. Krystalizującą natychmiast sól odfiltrowuje się po krótkim czasie i przemycza etanolem. Przez zmieszanie z 1 n ługiem sodowym i chlorkiem metylenu uwalnia się znowu zasadę. W temperaturze pokojowej jest ona bezbarwną, ciągnącą się żywicą.

Temperatura topnienia wodoromaleinianu po krystalizacji z etanolu 167–169°C, z rozkładem.

Przykład IV: 1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10,0 g chlorowodoru 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 z 40 ml 2n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem mieszaninę reakcyjną schładza się do temperatury 0°C i wytrącony chlorowodorek związku wymienionego w tytule odfiltrowuje się, który suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 302–308°C z rozkładem.

Potrzebny jako produkt wyjściowy 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 można otrzymać według następująco opisanych sposobów.

Do roztworu 20,0 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 200 ml absolutnego benzenu wkrapla się przy dobrym mieszaniu w ciągu 20 minut roztwór 36,0 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 50 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną, potem ochładza się i wytrząsa najpierw z 200 ml wody, po tym 2 razy z 1n kwasem solnym, używając każdorazowo do tego celu po 100 ml i w końcu znowu wodą, organiczną fazę suszy się za pomocą siarczanu magnezowego i odparowuje. Pozostający surowy, lepki olej ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 450 ml 5n kwasu solnego przez 17 godzin w atmosferze azotu. Potem odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości i pozostałość krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 wynosi 235–238°C, z rozkładem.

Roztwór 20,0 g wyżej wymienionego chlorowodoru 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 250 ml metanolu wytrząsa się z 0,4 g tlenku platyny i wodorem aż do nasycenia wodoru. Po tym odfiltrowuje się katalizator, przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z izopropanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 200–202°C, z rozkładem.

Do roztworu 20 g chlorowodoru 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5, wytworzonego jak wyżej, w 300 ml metanolu dodaje się roztwór 4 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody i 4 ml niklu Raney'a i wytrząsa się z wodorem przez 18 godzin, w temperaturze 50°C i ciśnieniu 20 atm. Następnie odfiltrowuje się katalizator, przesącza odparowuje, stałą pozostałość rozciera wodą i filtruje. Pozostałość na filtrze przemycza się dobrze wodą, suszy i przekrystalizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 182–184°C.

Roztwór 2 g 2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 z przykładu 3, w 30 ml etanolu poddaje się reakcji z 3,4 ml 2n kwasu solnego, a potem w obecności 200 mg palladu jako katalizatora, 10% na węglu, wytrząsa się z wodorem. Po pochłonięciu obliczonej ilości wodoru, uwodornienie zatrzymuje się.

Katalizator odfiltrowuje się, przesącza odparowuje, pozostałość wprowadza do wody i roztwór alkaliczuje. Ekstrahuje się chlorkiem metylenu, organiczną fazę, wysuszoną przy pomocy węgla potasu odparowuje się i pozostałość krystalizuje z małej ilości izopropanolu. 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 otrzymuje się w postaci mieszaniny izomerów o temperaturze topnienia 152–176°C, który można dalej używać do odszczepiania wody bez dodatkowych zabiegów.

Przykład V: 7-chloro-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 z mieszaniną 20 ml stężonego kwasu solnego i 40 ml wody ogrzewa się do wrzenia przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem ochładza się, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostającą pianę wprowadza się do acetonu, po czym krystalizuje chlorowodorek związku wymienionego w tytule. Temperatura topnienia

po krystalizacji z izopropanolu wynosi 256–258°C, z rozkładem.

7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 potrzebny jako materiał wyjściowy można otrzymać jak następuje.

Roztwór 14,3 g 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 150 ml etanolu poddaje się reakcji w ciągu 5 minut z roztworem 4,7 g borowodoru sodowego w 15 ml wody. Miesza się najpierw przez 1 godzinę w temperaturze 35°C, potem przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, następnie dodaje się 15 ml metanolu i ogrzewa przez dalszą godzinę pod chłodnicą zwrotną; wytrącony osad odfiltrowuje się, a przesącz odparowuje. Pozostałość na filtrze i po odparowaniu łączy się i wprowadza do wody i chlorku metylenu. Oddziela się warstwę chlorku metylenu, fazę wodną wytrząsa się dwa razy z chlorkiem metylenu, połączone organiczne fazy suszy za pomocą węgla potasu, a pozostającą resztę przy odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje się dwa razy z izopropanolu. Temperatura topnienia 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 wynosi 169–170°C.

Przykład VI: 2,7-dwumetylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z 100 ml 2n kwasu solnego przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 25 ml etanolu i jeszcze raz odparowuje. Pozostającą resztę, jako chlorowodorek związku wymienionego w tytule, przekrystalizowuje się z etanolu/eteru, a potem z etanolu. Przy ogrzaniu do temperatury 195°C powoli zabarwia się na zielono i topi się z rozkładem w temperaturze 250–255°C.

Materiał wyjściowy otrzymuje się jak następuje.

Zawiesinę 1,1 g wodoru litowo-glinowego w 10 ml absolutnego czterowodorofuranu poddaje się reakcji w temperaturze 10–20°C po kropki z roztworem 12,7 g 2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 60 ml czterowodorofuranu. Ogrzewa się 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, a potem w temperaturze 20°C w trakcie chłodzenia dodaje się ostrożnie nasycony wodny roztwór siarczany sodu, aż dobrze osadzi się filtrujący osad. Odfiltrowuje się go i ekstrahuje dwa razy wrzącym czterowodorofuranem. Połączone przesącze odparowuje się, a pozostałość krystalizuje z acetonu. 2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 topnieje w temperaturze 148–150°C.

Przykład VII: 2-n-propylo-1,3,4,9b-czterowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydyna. 8,0 g 2-n-propylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z 80 ml 2n kwasu solnego przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Przy stygnięciu mieszaniny wykryszalizowuje chlorowodorek związku wymienionego w tytule, który odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z 2n kwasu solnego. Temperatura topnienia 261–264°C, z rozkładem.

Produkt wyjściowy można otrzymać jak następuje.

Roztwór 12 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 250 ml chloroformu poddaje się reakcji z 15 g bezwodnego węgla sodu i 8,7 bromku n-propylu i mieszaninę ogrzewa się przez 18 godzin

pod chłodnicą zwrotną. Po ostygnięciu płucze się obojętną wodą, ekstrahuje trzy razy 10% roztworem wodnym kwasu octowego, ekstrakt alkalizuje się przez dodatek ługu sodowego i wytrząsa trzy razy z eterem.

Organiczne fazy łączy się, suszy za pomocą siarczany sodu i odparowuje. 2-n-propylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 pozostaje jako reszta i przekrystalizowuje z heksanu. Temperatura topnienia 82–84°C.

Przykład VIII: 2-allilo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-allilo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z 100 ml 2n kwasu solnego przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Po schłodzeniu mieszaninę odfiltrowuje się wytrącony chlorowodorek związku wymienionego w tytule i przekrystalizowuje z 2n kwasu solnego. Temperatura topnienia 260–265°C z rozkładem.

Materiał wyjściowy otrzymuje się jak następuje.

Roztwór 8 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 200 ml chloroformu poddaje się reakcji z 10 g bezwodnego węgla sodu i 5,8 g bromku allilu i ogrzewa do wrzenia przez 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu przemycza się obojętną wodą, ekstrahuje trzy razy 10% roztworem wodnym kwasu octowego, ekstrakt w trakcie chłodzenia alkalizuje ługiem sodowym i wytrząsa trzy razy z eterem. Organiczne fazy łączy się, suszy za pomocą siarczany magnezowego i odparowuje. 2-allilo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 jako pozostającą resztę przekrystalizowuje się z heksanu. Temperatura topnienia 77–78°C.

Przykład IX: 2-(2-fenyletylo)-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-(2-fenyletylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z mieszaniną 30 ml stężonego kwasu solnego i 70 ml wody przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę odfiltrowuje się już podczas ogrzewania wytrącający się chlorowodorek związku wymienionego w tytule i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 240–242°C z rozkładem.

Materiał wyjściowy otrzymuje się jak następuje.

20 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5, 600 ml ksylenu, 25 g bezwodnego węgla sodu i 20 g bromku 2-fenyletylu ogrzewa się do wrzenia przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wytrząsa się trzy razy z wodą, fazę organiczną ekstrahuje trzy razy 10% roztworem wodnym kwasu octowego, ekstrakt podczas chłodzenia alkalizuje się przez dodatek ługu sodowego i wytrząsa trzy razy z eterem. Eterowe warstwy łączy się, suszy za pomocą siarczany sodu i odparowuje. 2-fenyletylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 jako pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia 112–114°C.

Przykład X: 7-bromo-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 4,8 g 7-bromo-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z mieszaniną 14 ml stężonego kwasu solnego i 28 ml wody przez 50 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem ochładza się, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wprowadza do etanolu, po czym chlorowodorek związku wymienionego

w tytule krystalizuje. Temperatura topnienia 251—255°C z rozkładem.

7-bromo-2-metylo- 1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 potrzebny jako materiał wyjściowy można otrzymać jak następuje.

Ester metylowy kwasu 1-metylo-3-(4-bromofeniloizoni-piekotynowego — mieszanina izomerów. 14 g wiórków magnezowych przekłada się z 50 ml absolutnego eteru i po dodaniu 0,2 g jodu poddaje się reakcji z 30,0 g p-dwubromobenzenu, przy czym następuje silna reakcja. Po czym w trakcie mieszania można tak wkraplać roz-twór 88,0 g p-dwubromobenzenu w 200 ml absolutnego eteru, że mieszanina ciągle wrze. Po dwugodzinnym mieszanii w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną chłodzi się i kroplami w temperaturze —15°C w ciągu dwu godzin dodaje rozwór 35,6 g estru metylo-wego kwasu 1-metylo-1,2,5,6- czterowodoroizonikotyno-wego w 45 ml absolutnego toluenu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze —15°C, a następnie wlewa do roztworu 150 g chlorku amonowego w 600 ml wody. Wytrząsa się kilka razy z eterem, fazę organiczną eks-trahuje 1n kwasem solnym, a kwaśny rozwór wodny mocno alkalizuje stężonym ługiem sodowym. Po czym ekstrahuje się chlorkiem metylenu i przemyte wodą ekstrakty organiczne suszy za pomocą siarczanu magnezo-wego. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość de-styluje się pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, przy czym ester metylowy kwasu 1-metylo-3-(4-bromofenili) izoni-piektotynowego przechodzi w temperaturze 146 — 148°C pod ciśnieniem 0,06 mm Hg.

7-bromo-2-metylo- 1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-in-deno [1,2-c] pirydynon-5. Mieszaninę 55,0 g estru mety-lowego kwasu 1-metylo-3-(4-bromofenilo)izoni-piekotyno-wego i 550 g kwasu polifosforowego miesza się 4 godzi-ny w temperaturze 180°C, schładza do temperatury oko-ło 90°C, a potem w czasie silnego mieszania wlewa do 1,5 l wody. W temperaturze 10—20°C otrzymany mętny rozwór powoli poddaje się reakcji z 40% ługiem sodo-wym, aż do wystąpienia słabej reakcji alkalicznej, pH = 8, oddzielony olej ekstrahuje się kilka razy chlorkiem metylenu, połączone organiczne ekstrakty suszy za pomocą węglanu potasu i całkowicie odparowuje rozpu-szczalnik. Pozostałość destyluje się pod bardzo zmniejs-zonym ciśnieniem, przy czym 7-bromo-2-metylo-1,2,3,4, 4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5 prze-chodzi w temperaturze 170—185°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

7-bromo-2-metylo- 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro- 5H-in-deno [1,2-c] pirydynol-5. Do roztworu 20,0 g 7-bromo-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] piry-dynonu w 20 ml etanolu wkrapla się w ciągu 10 minut, w czasie dobrego mieszania, rozwór 5,45 g borowodoru sodu w mieszaninie 0,5 ml 40% ługu sodowego i 12 ml wody, przy czym temperatury 40°C nie należy przekraczać. Miesza się jeszcze przez 1 godzinę w tem-peraturze 40°C, potem 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, następnie wkrapla się 15 ml metanolu i po dalszej godzinie ochładza się. Po tym osad odfiltrowuje się, a przesącz odparowuje do suchości.

Pozostałość na filtrze łączy się z pozostałością po od-parowaniu przesączu i wprowadza do wody i chloro-formu, wytrząsa, do zupełnego rozpuszczenia, oddziela się fazę organiczną i ekstrahuje fazę wodną jeszcze dwa razy chloroformem. Połączone fazy organiczne su-

szy się za pomocą siarczanu magnezowego, odparowuje i pozostałość krystalizuje kilka razy z izopropanolu. Temperatura topnienia wymienionego w tytule związku 165—167°C. Z ługu macierzystego otrzymuje się wyższą frakcję, która topi się w temperaturze około 142—151°C i składa z mieszaniny stereoisomerów, ale którą można stosować do odszczepienia wody bez dalszych zabiegów.

Przykład XI: 2-etylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-in-deno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-etylo-1,2,3,4,4a,9b-sześcio-wodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się do wrzenia z 100 ml 2n kwasu solnego przez 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Wytrącający się chlorowodorek związku wymienionego w tytule przy chłodzeniu miesza-niny reakcyjnej odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z 2n kwasu solnego. Temperatura topnienia 273°C z roz-kładem.

Produkt wyjściowy można otrzymać według dwu na-stępująco opisanych metod.

Rozwór 8 g 1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro- 5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 200 ml chloroformu poddaje się reakcji z 10 g bezwodnego węglanu sodu i 7,25 jodku etylu i ogrzewa się do wrzenia przez 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie ochłodzoną mieszaninę re-akcyjną płucze się obojętną wodą, ekstrahuje trzy razy 10% wodnym roztworem kwasu octowego, kwaśne wod-ne ekstrakty alkalizuje ługiem sodowym i wytrząsa trzy razy z eterem. Eterowe fazy łączy się, suszy za pomocą siarczanu sodu i odparowuje, przy czym 2-etylo-1,2,3,4, 4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 pozo-staje jako reszta. Temperatura topnienia po krystalizacji z acetonu 102—104°C.

Rozwór 3,8 g 1,2,3,4,4a,9b- sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 30 ml pirydyny w czasie chłodze-nia lodem poddaje się reakcji kroplami z 1,9 ml bez-wodnika octowego i pozostawia mieszaninę przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Potem odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wprowa-dza do wody, rozwór zakwasza się rozcieńczonym kwa-sem solnym i ekstrahuje kilka razy chlorkiem metyle-nu. Organiczne fazy łączy się, suszy za pomocą siarcza-nu magnezowego i odparowuje. 2-acetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 jako pozo-stającą resztę przekrystalizowuje się z izopropanolu i wtedy topi się w temperaturze 156—158°C.

Zawiesinę 1 g wodorku litowo-glinowego w 20 ml absolutnego czterowodorofuranu w temperaturze około 20°C poddaje się reakcji porcjami z 4,6 g wyżej wy-mienionego 2-acetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoru- 5H-in-deno [1,2-c] pirydynolu-5 i mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez trzy godziny pod chłodnicą zwrotną. Po-tem ochładza się do temperatury 20°C i wkrapla powo-li nasycony wodny rozwór siarczanu sodu w ilości oko-ło 7 ml, do wytrącenia osadu, osad odfiltrowuje się i ekstrahuje kilka razy wrzącym czterowodorofuranem.

Połączone przesącze odparowuje się i pozostałość de-styluje pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem, przy czym olej przechodzi w oznaczonej na łaźni powietrznej tem-peraturze wrzenia 140—150°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg. Destylat wprowadza się do małej ilości acetonu, odfiltrowuje nieznaczną ilość 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodo-ru-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 i przesącz po dodaniu etanolu zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru. Natychmiast wytrącający się chlorowodorek 2-etylo-1,2, 3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z etanolu. Przy

ogrzaniu do temperatury powyżej 200°C zabarwia się on na zielono i topnieje z rozkładem w temperaturze około 222°C.

Przykład XII: 2-izopropyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-izopropyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 100 ml 2n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Wytrącający się chlorowodorek związku wymienionego w tytule przy ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z 2n kwasu solnego. Temperatura topnienia 260—265°C z rozkładem. Produkt wyjściowy można otrzymać jak następuje:

Roztwór 8 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 200 ml chloroformu poddaje się reakcji z 10 g bezwodnego węglanu sodu i 8 g jodku izopropylu i ogrzewa się do wrzenia przez 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie ochłodzoną mieszaninę reakcyjną przemywa się obojętną wodą, ekstrahuje się trzy razy 10% roztworem wodnym kwasu octowego, kwaśne ekstrakty wodne alkalizuje ługiem sodowym i wytrząsa trzy razy z eterem. Eterowe fazy łączy się, suszy za pomocą siarczanu sodu i odparowuje, przy czym 2-izopropyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 pozostaje jako reszta. Temperatura topnienia po krystalizacji z acetonu 102—104°C.

Przykład XIII: 2-(2-propynylo)-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

10 g 2-(2-propynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 100 ml 2n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Wytrącający się chlorowodorek związku wymienionego w tytule przy ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z wody. Temperatura topnienia 235—238°C (z rozkładem). Produkt wyjściowy można otrzymać jak następuje:

Roztwór 8 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 200 ml chloroformu poddaje się reakcji z 10 g bezwodnego węglanu sodu i 5,55 g bromku 2-propynyli i ogrzewa się do wrzenia przez 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie ochłodzoną mieszaninę reakcyjną przemywa się obojętną wodą, ekstrahuje się trzy razy 10% roztworem wodnym kwasu octowego, kwaśne ekstrakty wodne alkalizuje się ługiem sodowym i wytrząsa trzy razy z eterem. Eterowe fazy łączy się, suszy za pomocą siarczanu sodu i odparowuje, przy czym 2-(2-propynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 pozostaje jako reszta. Temperatura topnienia po krystalizacji z acetonu 148—150°C.

Przykład XIV: Chlorowodorek (+)-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny. 10 g (—)-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 o temperaturze topnienia 135—136°C, wykryszalowany z acetonu; $[\alpha]_{436}^{20,4} = -98,5$, $c = 1,0$; metanol, w 50 ml 3n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 0°C i wytrącony osad odfiltrowuje, który przekrystalizowuje się z 15 ml 2n kwasu solnego i suszy w temperaturze 80°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Chlorowodorek (+)-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny topnieje z rozkładem w temperaturze 250—255°C; $[\alpha]_{436}^{20,4} = +253$, $c = 1,0$; metanol.

Chlorowodorek (—)-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny. Postępuje się jak wyżej, ale używa się jako produktu wyjściowego (+)-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 o temperaturze topnienia 135—136°C, wykryszalowanego z acetonu; $[\alpha]_{436}^{20,4} = +97$, $c = 1,0$; metanol. Otrzymany chlorowodorek (—)-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny topi się z rozkładem w temperaturze 250—255°C; $[\alpha]_{436}^{20,4} = -253$, $c = 1,0$; metanol.

Optycznie czynne produkty wyjściowe można otrzymać jak następuje.

Do roztworu 40 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5, racematu o temperaturze topnienia 143—145°C, wytworzonego według przykładu 1, w 100 ml ogrzanego etanolu dodaje się roztwór 76 g monohydratu kwasu dwu-p-tolilo-d-winowego w 200 ml etanolu. Otrzymany roztwór ochładza się i odstawia na 30 minut w temperaturze 0°C. Wytrącony osad odfiltrowuje się i przekrystalizowuje z około 1 l 95% etanolu.

Otrzymany dwu-p-tolilo-d-winian krystalizuje z jednym molem etanolu krystalicznego i topi się w temperaturze 144—145°C z rozkładem; $[\alpha]_{436}^{20,4} = -247$, $c = 1,0$; metanol. Sól wyżej wymienioną wytrząsa się z 250 ml 10% roztworu wodnego węglanu sodu i eterem do zupełnego rozpuszczenia. Po tym oddziela się organiczną fazę, wodną fazę wytrząsa 2 razy z eterem, połączone eterowe warstwy suszy za pomocą siarczanu sodu, odparowuje i pozostałość krystalizuje z acetonem. Otrzymuje się (—)-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 o temperaturze topnienia 135—136°C; $[\alpha]_{436}^{20,4} = -98,5$, $c = 1,0$; metanol.

W celu otrzymania odpowiednich (+)-antypodów odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymany na wstępie etanolowy ług macierzysty. Pozostałość wytrząsa się z 250 ml 10% roztworu wodnego węglanu sodu i eterem do zupełnego rozpuszczenia. Potem oddziela się fazę organiczną, wytrząsa fazę wodną jeszcze dwa razy z eterem, połączone eterowe warstwy suszy za pomocą siarczanu sodu i odparowuje.

Jako resztę pozostającą, surową zasadę ($[\alpha]_{436}^{20} \sim +70^\circ$) rozpuszcza się w 50 ml etanolu i poddaje reakcji z roztworem 31 g monohydratu kwasu dwu-p-tolilo-1-winowego w 100 ml etanolu, po czym już po krótkim czasie wytrąca się osad. Mieszaninę chłodzi się przez 30 minut na łaźni lodowej, filtruje i pozostałość na filtrze krystalizuje z 500 ml 95% etanolu. Otrzymany dwu-p-tolilo-1-winian krystalizuje z 1 molem etanolu krystalicznego i topnieje z rozkładem w temperaturze 144—145°C; $[\alpha]_{436}^{20,4} = +248$, $c = 1,0$; metanol.

Z tej soli w analogiczny sposób jak wyżej opisano dla dwu-p-tolilo-d-winianu otrzymuje się wolną zasadę. (+)-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 topnieje w temperaturze 135—136°C; $[\alpha]_{436}^{20,4} = +97$, $c = 1,0$; metanol.

Przykład XV: 2-(2-butynylo)-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-(2-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się ze 100 ml 2n kwasu solnego przez 20 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie pozostawia się mieszaninę do ostygnięcia i sączy. Pozostałość przekrystalizowuje się z 2n kwasu solnego. Otrzymany

przy tym chlorowodorek związku wymienionego w tytule topnieje w 210 do 215°C (z rozkładem).

Zastosowany jako materiał wyjściowy 2-(2-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 otrzymuje się jak następuje:

Roztwór 30 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 750 ml chloroformu zadaje się 37 g bezwodnego węglanu sodowego oraz 24 g 1-chlorobutynu-2 i ogrzewa przez 3 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie pozostawia się wsad do ostygnięcia, przemywa warstwę chloroformową wodą do odczynu obojętnego, suszy ją potem nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu. Otrzymany przy tym 2-(2-butynylo) 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 topnieje w temperaturze 170°C.

Przykład XVI: 2-(2-metyloallilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. Postępuje się jak w przykładzie 1, przy czym jednak w odróżnieniu od tego przykładu wychodzi się z 2-(2-metyloallilo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5. Otrzymany przy tym chlorowodorek związku wymienionego w tytule topnieje w około 210°C (z rozkładem). Stosowany jako materiał wyjściowy 2-(2-metyloallilo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 otrzymuje się jak następuje:

12 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5, 5,75 g chlorku 2-metallilu 15 g węglanu sodowego i 250 ml chloroformu ogrzewa się przez 17 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ostygnięciu wsadu przemywa się warstwę chloroformową wodą do odczynu obojętnego, po czym suszy się ją nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i sączy 50 g żelu krzemionkowego. Następnie eluuje się acetonem i odparowuje eluat. Pozostający jako prawie bezbarwna żywica surowy 2-(2-metyloallilo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 jest bezpośrednio wykorzystywany dalej. Jego obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian topnieje w temperaturze 228 do 230°C (z rozkładem).

Przykład XVII: 2-(trans-2-butenylo)1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c] pirydyna. Postępuje się jak w przykładzie 1, przy czym jednak w odróżnieniu od tego przykładu wychodzi się z 2-(trans-2-butenylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5. Otrzymany przy tym chlorowodorek związku wymienionego w tytule topnieje w temperaturze 225 do 227°C (z rozkładem).

Zastosowany jako materiał wyjściowy 2-(trans-2-butenylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 otrzymuje się jak następuje:

Postępuje się jak w przykładzie 1, przy czym jednak w odróżnieniu od tego przykładu wychodzi się z 12 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 i poddaje się go reakcji z 6,3 g chlorku trans-krotylu. Otrzymany przy tym produkt przekrystalizowuje się z acetonu z pentanem, temperatura topnienia 110 do 112°C.

Przykład XVIII: 2-(3-butynylo)-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna. 10 g 2-(3-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 ogrzewa się z 200 ml 2 n kwasu solnego przez 20 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Potem pozostawia się

do ostygnięcia i sączy. Pozostałość przekrystalizowuje się z 2n kwasu solnego. Otrzymany przy tym chlorowodorek związku wymienionego w tytule topnieje w 235 do 237°C (z rozkładem).

5 Stosowany jako materiał wyjściowy 2-(3-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 otrzymuje się jak następuje:

Roztwór 15 g 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 w 360 ml chloroformu zadaje się 18 g bezwodnego węglanu sodowego i 12,7 g bromobutynu-3 i ogrzewa przez 3 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Potem pozostawia się mieszaninę do ostygnięcia, przemywa warstwę chloroformową do odczynu obojętnego, następnie suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i sączy przez 100 g żelu krzemionkowego. Przesącz zatęża się, przy czym wykrystalizowuje 2-(3-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5. Przekrystalizowuje się go ponownie z acetonu. Temperatura topnienia 135 do 136°C.

Bez wprowadzania zmiany warunków reakcyjnych można otrzymywać 2-(3-butynylo)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5, gdy zamiast 12,7 g 1-bromo-3-butynu zastosuje się 15 g 1-metylosulfonyloksy-3-butynu.

Przykład XIX: a) Chlorowodorek (—)-7-chloro-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny. 8 g (+)-7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 (temperatura topnienia 158–160°C, z acetonu; $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^\circ$ [c = 1,0; metanol] ogrzewa się z 40 ml 5 n kwasu solnego przez 40 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią, powtórnie odparowuje z alkoholem i dwukrotnie przekrystalizowuje pozostałość z izopropanolu, zawierającego 5% stężonego kwasu solnego. Chlorowodorek (—)-7-chloro-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny topi się w temperaturze 255–260°C (z rozkładem); $[\alpha]_{436}^{20} = -173,0^\circ$ [c = 1,0; metanol].

b) Chlorowodorek (+)-7-chloro-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny. Postępuje się jak wyżej, jednak jako substancję wyjściową stosuje się (—)-7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 (temperatura topnienia 158–160°C, z acetonu; $[\alpha]_{436}^{20} = -144,9^\circ$ [c = 1,0; metanol]. Otrzymany chlorowodorek (+)-7-chloro-2-metylo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 topi się w temperaturze 255–260°C (z rozkładem); $[\alpha]_{436}^{20} = +173,0^\circ$ [c = 1,0; metanol].

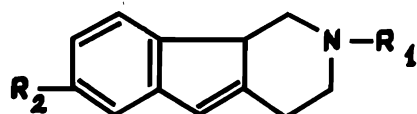
Optycznie czynne substancje wyjściowe można otrzymać następująco: 22,6 g 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 (otrzymanie patrz przykład 5) i 23,8 g monohydratu kwasu (+)-kamforo-10-sulfonowego rozpuszcza się w 120 ml absolutnego etanolu. Wykrystalizowaną przy odstaniu w 0°C sól odsącza się i przekrystalizowuje z 50 ml absolutnego etanolu. Otrzymany kamforosulfonian topnieje w temperaturze 205–207°C (z rozkładem); $[\alpha]_{436}^{20} = +108,0^\circ$ [c = 1,0; metanol].

17 g tego kamforosulfonianu wytrząsa się z 300 ml 10%-owego roztworu sodu i 500 ml chlorku metylenu, dopóki nie rozpuści się całkowicie. Oddziela się fazę

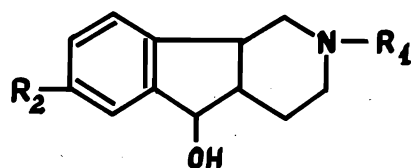
organiczną, ekstrahuje fazę wodną jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu, suszy połączone ekstrakty nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość przekryształizowuje się z acetonu. Otrzymuje się (+)-7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 o temperaturze topnienia 158 — 160°C; $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^\circ$; $[c = 1,0; \text{metanol}]$.

Z otrzymanego na wstępie etanolowego ługu macierzystego można otrzymać przez krystalizację frakcjonowaną z izopropanolu monohydrat kamforosulfonianu drugiego antypodu. Temperatura topnienia 159—161°C; $[\alpha]_{436}^{20} = +7,5^\circ$; $[c = 1,0; \text{metanol}]$.

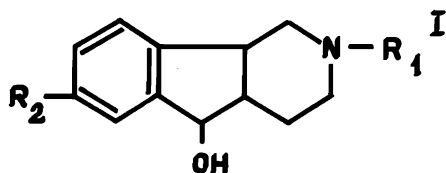
Otrzymany przy tym kamforosulfonian przerabia się dalej sposobem opisanym już dla pierwszego antypodu. Otrzymuje się przy tym (—)-7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 o temperaturze topnienia 158—160°C; $[\alpha]_{436}^{20} = -144,9^\circ$ $[c = 1,0; \text{metanol}]$.



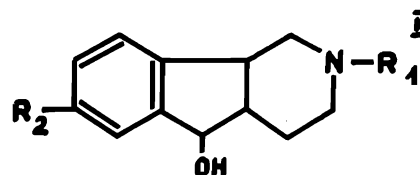
Wzór 1



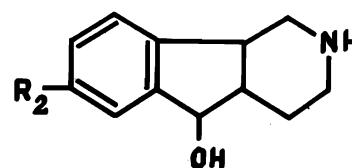
Wzór 2



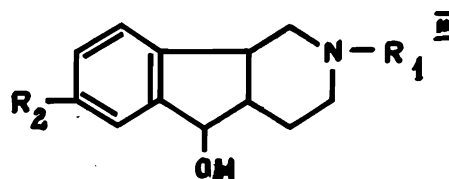
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli addycyjnych z kwasami nowych pochodnych 1,3,4,9b- czterowodoro- 2H-indeno [1,2-c] pirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkiny-
5 lowy, grupę benzyłową lub fenyloetyłową, a R_2 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że od hydroksyzwiązków o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, odszczepia się wodę działaniem mocnych kwasów.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odszczepia się wodę za pomocą mocnych kwasów od 2-metylo-1,2,3,4a,9b- sześciowodoro- 5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 i otrzymuje sole addycyjne z kwasami 1,3,4,9b-
10 czterowodoro-2-metylo-2H-indeno [1,2-c] pirydyny.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że wodę odszczepia się za pomocą kwasów mineralnych lub organicznych kwasów sulfonowych.

