

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64896

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q,37

Zgłoszono: 09.XII.1966 (P 117 899)

Pierwszeństwo: 10.XII.1965 Szwajcaria

MKP C07c 87/28

Opublikowano: 5.X.1972

UKD

Właściciel patentu: CIBA S.A., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania etanoantracenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania etanoantracenów o wzorze 1, w którym R oznacza grupę jedno- lub dwumetyloaminową albo jedno- lub dwuetyloaminową, które zawierają w aromatycznym pierścieniu atom chloru, ewentualnie w postaci ich soli.

Nowe związki odznaczają się cennymi właściwościami farmakologicznymi. I tak wykazują one działanie centralnie hamujące, charakteryzujące się przeciwdziałaniem wobec substancji psychomotorycznych, jak na przykład meskalina, jak również przez zahamowanie spinalnego przenoszenia refleksu, ponadto działanie histaminolityczne i mogą dlatego znaleźć zastosowanie jako leki psychotropowe, uspokajające w medycynie i weterynarii. Ich działanie psychotropowe jest wyraźniejsze i bardziej długotrwałe niż działanie znanych etano-antracenów. Dalej nowe związki mogą służyć jako produkty wyjściowe i pośrednie do wytwarzania innych wartościowych związków.

Szczególnie cenne są związki o wymienionym wyżej wzorze 1, w którym R oznacza grupę dwumetyloaminową albo dwuetyloaminową i które zawierają w pozycji 2- lub 3- atom chloru, przede wszystkim 2-chloro-9-(γ-dwumetyloamino-propylo)-9,10-dwuwodoro-etano-(1,2)-antracen o wzorze 2 oraz 3-chloro-9-(γ-dwumetylo-aminopropylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano(1,2)-antracen o wzorze 3. Związki te otrzymuje się niżej opisanymi sposobami.

2

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli związki o wzorze 4, zawierające w pierścieniu aromatycznym atom chloru, w których Z oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze R-H, w której R ma wyżej podane znaczenie.

Zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi korzystnie grupa hydroksylowa, zestryfikowana za pomocą silnego kwasu organicznego lub nieorganicznego, w szczególności kwasu chlorowcowodorowego, np. kwasu chlorowodorowego, bromowodorowego lub jodowodorowego, albo kwasu arylosulfonowego, np. kwasu p-toluenosulfonowego.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się także, jeśli w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik odpowiadający grupie $-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$, w której R ma wyżej podane znaczenie, w którym przynajmniej jedna z sąsiadujących z atomem azotu grup metylenowych jest zastąpiona przez grupę karbonylową, podda się redukcji grupy karbonylowe do grup metylenowych w znany sposób, np. za pomocą odpowiednich środków redukujących amid, jak np. wodorku litowo-glinowego lub analogicznych środków redukujących amid.

Nowe związki otrzymuje się także, jeśli poddaje się redukcji związki o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik odpowiadający grupie o

wzorce $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—R}$, w którym azot jest połączony z jednym z podstawników za pomocą podwójnego wiązania i ewentualnie ma ładunek dodatni, albo w którym jeden z atomów węgla połączonych z atomem azotu jest podstawiony grupą hydroksylową. Redukcję przeprowadza się z zastosowaniem znanych środków redukujących, korzystnie wodoroków metali, np. podwójnych wodoroków metali lekkich, jak borowodorki metali alkalicznych albo katalitycznie aktywowanego wodoru, przy czym jako katalizatory stosuje się najkorzystniej tlenek platyny albo nikiel Raney'a. Tego rodzaju substancje wyjściowe stanowią np. związki 9-(N-jedno- albo -dwumetylo- albo -etyloimino- lub immonioowo-propylowe) albo 9-(N-etylideno- lub -metylideno-amino- albo -metylo- albo -etyloamoniowo-propylowe) lub odpowiednie związki hydroksyalkilowe.

Nowe związki, w których R oznacza grupę metylową, aminową lub etyloaminową, otrzymuje się również, jeśli w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik o wzorze 6, w którym R_1 oznacza grupę metylową lub etylową, a Y oznacza rodnik dający się odszpeci przez hydrogenolizę, odszczepia się Y hydrogenolitycznie. Rodnik Y oznacza np. rodnik α -aralkilowy, jak korzystnie rodnik benzylowy, albo dający się odszpeci hydrogenolitycznie rodnik acylowy, jak np. rodnik hydroksykarbonylowy, jak rodnik β,β,β -trójchloroetoksykarbonylowy albo rodnik benzyloksykarbonylowy. Reakcję przeprowadza się w znany sposób.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się także, jeśli w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik o wzorze 7, w którym R_1 oznacza grupę metylową lub etylową, a Y' oznacza rodnik dający się odszpeci hydrolitycznie, odszczepia się Y' hydrolitycznie, Y' oznacza korzystnie rodnik acylowy, jak np. resztę kwasu karboksylowego, jak niższy rodnik alkanoilowy, albo rodnik estru monoalkilowego kwasu węglowego. Hydrolizę przeprowadza się w znany sposób.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również, jeśli związki o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza grupę γ -aminopropylową, poddaje się metylowaniu lub etylowaniu. Reakcję prowadzi się w znany sposób np. przez traktowanie reaktywnymi estrami, jak wymienione wyżej, metanolu lub etanolu.

Sposób wytwarzania nowych związków polega dalej na tym, że związek o wzorze 8, który w pozycji 1—4 zawiera atom chloru, poddaje się reakcji z etylenem. Reakcję prowadzi się w znany sposób, przy czym zależnie od reaktywności związków antracenowych stosuje się ewentualnie podwyższoną temperaturę i/albo ciśnienie i/albo katalizatory.

Otrzymane związki, w których R oznacza grupę monometylo- albo monoetyloaminową, można przekształcić w znany sposób, np. przez metylowanie albo etylowanie, w odpowiednie związki dwumetylo- albo dwuetyloaminowe. Przekształcenie następuje w znany sposób, jak np. przez działanie reaktywnego estru, jak jednego z wyżej wymienionych, metanolu albo etanolu albo przez redukcyjne alki-

lowanie, np. przez wymianę z formaldehydem wzgl. aldehydem octowym i następnej lub równoczesnej redukcji.

Przedmiotem wynalazku jest także sposób przeprowadzania procesu, w którym stosuje się substancję wyjściową w postaci utworzonej w warunkach reakcji mieszaniny reakcyjnej lub w postaci soli.

Można więc np. również odpowiedni aldehyd 9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylopropionowy podstawiony chlorem poddać reakcji z aminą o wzorze $R\text{—H}$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w warunkach redukujących, np. z wytypowanymi wyżej do redukcji rodnikami iminoalkilowymi, przy czym jako produkty pośrednie otrzymuje się wyżej wymienione związki imino- albo aminohydroksylowe. Związki takie można również otrzymać jako produkty pośrednie przy wymianie podstawionego chlorem 9- γ -aminopropyl-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu z formaldehydem albo z aldehydem octowym w warunkach redukujących.

Wymienione reakcje przeprowadza się w znany sposób w obecności środków rozcieńczających, zagęszczających i/albo katalitycznych, w obniżonej, normalnej lub podwyższonej temperaturze, ewentualnie w zamkniętym naczyniu.

Substancje wyjściowe są znane albo mogą być uzyskane znanymi sposobami.

Nowe związki otrzymuje się zależnie od warunków reakcji i substancji wyjściowych w wolnej postaci lub w postaci ich soli. Sole nowych związków mogą być przeprowadzone znanym sposobem w wolne związki, np. kwaśne sole addycyjne przez reakcję ze środkiem zasadowym. Z drugiej strony otrzymane w danym przypadku wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi.

Do wytwarzania kwaśnych soli addycyjnych stosuje się szczególnie kwasy nadające się do stosowania terapeutycznego, np. kwasy chlorowcowodorowe, przykładowo kwas solny lub kwas bromowodorowy, kwas nadchlorowy, kwas azotowy albo kwas rodanowodorowy, kwasy siarkowe albo fosforowe, albo kwasy organiczne, jak kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas glikolowy, kwas mlekowy, kwas pirogronowy, kwas szczawowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas askorbinowy, kwas hydroksymaleinowy, kwas dwuhydroksymaleinowy, kwas benzoesowy, kwas fenylooctowy, kwas cynamonowy, kwas migdałowy, kwas salicylowy, kwas 4-aminosalicylowy, kwas 2-fenoksybenzoesowy, kwas 2-acetoksybenzoesowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas hydroksyetanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas naftalenosulfonowy albo kwas sulfanilowy, albo metionina, tryptofan, lizyna albo arginina. Mogą przy tym występować mono- lub polisole.

Nowe związki mogą być stosowane jako środki lecznicze w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki razem z nośnikami farmaceutycznymi, organicznymi lub nieorganicznymi,

stałymi lub płynnymi, które są przystosowane do podawania enteralnego, np. oralnego, albo parenteralnego. Do ich sporządzania wchodzi w rachubę takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma, poliglikole alkilenowe, cholesteryna albo inne znane nośniki środków leczniczych. Preparaty farmaceutyczne mogą na przykład występować jako tabletki, drażetki, opłatki albo w postaci płynnej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. W danym przypadku są one wyjałowione i względnie albo zawierają substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne albo bufory. Mogą one także zawierać jeszcze inne terapeutyczne wartościowe substancje.

Nowe związki mogą być także użyte w weterynarii, na przykład w jednej z wyżej wymienionych postaci, albo w hodowli i odżywianiu zwierząt w postaci środków pokarmowych albo jako dodatki do pokarmu dla zwierząt. Stosuje się przy tym zwykle środki zmięczające i rozcieńczające albo środki pokarmowe.

Temperatury w następujących przykładach są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do zawiesiny 5 g wodorku glinowo-litowego w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się mieszając 17 g dwumetyloamidu kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu i ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 60°. Następnie chłodzi się i miesza z 20 ml wody. Wytrącony osad sący się i przesącz odparowuje w próżni. Pozostaje olej, który zadaje się 2 ml 10-n kwasu solnego w alkoholu i eterze. Otrzymuje się w ten sposób cholorowodorek 2-chloro-9- γ -dwumetyloaminopropylo-9,10-etano-(1,2)-antracenu o wzorze 6, który po przekrystalizowaniu z izopropanolu topnieje w temperaturze 171—173° (wydajność 63%).

Użyty jako materiał wyjściowy dwumetyloamid kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego otrzymuje się w następujący sposób:

Przez redukcję 30 g 2-chloro-9-antraldehydu wodorkiem borowo-sodowym otrzymuje się 2-chloro-9-hydroksymetyloantracen, który topnieje w temperaturze 140—145°. Ten wymienia się z chlorkiem tionylu do 2-chloro-9-chlorometyloantracenu, topniejącego w temperaturze 140—143°. Reakcja tego związku z estrem dwuetylowym kwasu malonowego w benzenie przy dodaniu wodorku sodu daje ester dwuetylowy kwasu 1-(2-chloro-9-antrylo)-etano-2,2-dwukarboksylowego w postaci oleju, który zostaje zmydlony ługiem sodowym do kwasu 1-(2-chloro-9-antrylo)-etano-2,2-dwukarboksylowego (temperatura topnienia 210°). Ten kwas dwukarboksylowy dekarboksyluje się przy ogrzaniu do temperatury 220° do kwasu β -(2-chloro-9-antrylo)-propionowego (olej), który przez wymianę z etylenem w autoklawie (20 godzin w temperaturze 170°) zostaje przekształcony na kwas β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowy (temperatura topnienia 170°). Reakcja tego kwasu z

chlorkiem tionylu daje chlorek kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego w postaci oleju. Przez wymianę chlorku kwasowego z dwumetyloaminą otrzymuje się dwumetyloamid kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego w postaci oleju.

Przykład II. Do zawiesiny 6 g wodorku glinowo-litowego w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się mieszając i w atmosferze azotu roztwór 30 g dwumetyloamidu kwasu β -[3-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną gotuje się w ciągu 2 godz. pod chłodnicą zwrotną i po ostudzeniu z 6 ml wody, zadaje się 6 ml 15% ługu sodowego i 18 ml wody. Po całkowitym odparowaniu rozpuszcza się pozostałość w 200 ml 2-n kwasu solnego, roztwór poddaje ekstrakcji eterem i pozostałą wodną część doprowadza do wyraźnie alkalicznego stanu za pomocą stężonego ługu sodowego przy jednoczesnym chłodzeniu i poddaje ekstrakcji eterem. Ekstrakty eterowe dają po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu oleistą pozostałość, która ponownie rozpuszczona w eterze i zadana obliczoną ilością kwasu maleinowego w eterze, daje wykrystalizowany maleinian o wzorze 7, który po przekrystalizowaniu z etanolu-eteru topnieje w temperaturze 154—156° (wydajność 69%).

Zastosowany jako materiał wyjściowy dwumetyloamid kwasu β -[3-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego otrzymuje się w postaci oleju z kwasu β -(3-chloro-9-antrylo)-propionowego (temperatura topnienia 189—190°) przez wymianę z etylenem do kwasu β -[3-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego (temperatura topnienia 197—199°), przeprowadzenie chlorkiem tionylu w chlorek kwasu i wymianę z dwumetyloaminą.

Przykład III. Do zawiesiny 6 g wodorku glinowo-litowego w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się mieszając i w atmosferze azotu roztwór 25 g jednometyloamidu kwasu β -[3-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i po ostudzeniu z 6 ml wody, zadaje 6 ml 15% ługu sodowego i 18 ml wody. Po całkowitym odparowaniu w próżni rozpuszcza się 500 ml 2-n kwasu solnego, roztwór poddaje ekstrakcji eterem i pozostałą wolną część doprowadza stężonym ługiem, chłodząc, do odczynu wyraźnie alkalicznego oraz poddaje ekstrakcji eterem. Ekstrakty eterowe dają po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu 11 g 3-chloro-9-(γ -jednometyloaminopropylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-1,2-antracenu o wzorze 8 (wydajność 73%).

Użyty jako materiał wyjściowy jednometyloamid kwasu β -[3-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-9-antrylo]-propionowego otrzymuje się w postaci oleju analogicznie do opisanej w przykładzie II metody, przy zastosowaniu metyloaminy.

Przykład IV. Do zawiesiny 6,0 g wodorku glinowo-litowego w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się mieszając 5,0 g metyloamidu

kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antrylo]-propionowego w 40 ml absolutnego czterofuranu i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°. Następnie chłodzi się i zadaje 10 ml wody. Wytrącony osad odsąca się i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 15 ml etanolu i dodaje 2 ml 10-n etanolowego kwasu solnego. Wytrąca się chlorowodorek 2-chloro-9- γ -metyloaminopropilo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu o wzorze 9, który po przekrystalizowaniu z etanolu-eteru topnieje w temperaturze 223—225°.

Użyty jako materiał wyjściowy metyloamid kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antrylo]-propionowego można otrzymać przez wymianę chlorku kwasu z jednometyloaminą. Związek krystalizuje z izopropanolu w kryształach o temperaturze topnienia 189—190°.

Przykład V. 15 g 2-chloro-9-(γ -chloropropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu ogrzewa się ze 100 ml 20%-go roztworu dwumetyloaminy w alkoholu w ciągu 4 godzin w rurze do zatapiania w temperaturze 90°. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w 200 ml 2-n kwasu octowego. Po wytrząśnięciu z eterem oddziela się warstwę wodną i alkalizuje przez dodanie ługu sodowego. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru otrzymuje się 2-chloro-9-(γ -dwumetyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Użyty jako materiał wyjściowy 2-chloro-9-(γ -chloropropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu można otrzymać następująco:

Roztwór 20 g kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-9-antrylo]-propionowego w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się mieszając do zawiesiny 7 g wodoru litowo-glinowego w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°. Potem dodaje się powoli 20 ml wody i odsąca wytrącony osad nieorganiczny. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu przesącza zadaje się 100 ml chlorku tionylu i gotuje w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się nadmiar chlorku tionylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się surowy 2-chloro-9-(γ -chloropropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu.

Przykład VI. 16 g 2-chloro-9-(γ -hydroksypropilo)-antracenu gotuje się ze 100 ml chlorku tionylu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml etanolu i ogrzewa po dodaniu 15 g metyloaminy w 50 ml etanolu w autoklawie w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość zadaje się 100 ml 2-n kwasu solnego. Składniki nie rozpuszczone odsąca się i do przesącza dodaje się 10-n ług sodowy do reakcji alkalicznej. Wydzielony składnik ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Otrzymany po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy 2-chloro-9-(γ -metyloaminopro-

pylo)-antracenu rozpuszcza się w toluenie i ogrzewa w autoklawie z etylenem pod ciśnieniem 50 atm w ciągu 24 godzin w temperaturze 150°. Roztwór w toluenie ekstrahuje się 2-n kwasem solnym i alkalizuje się następnie cały ekstrakt przez dodanie ługu sodowego. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2-chloro-9-(γ -metyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu, który jest identyczny ze związkiem, otrzymanym według przykładu IV.

2-chloro-9-(γ -hydroksypropilo)-antracenu, użyty do wytwarzania 2-chloro-9-(γ -metyloaminopropilo)-antracenu otrzymuje się przez redukcję kwasu β -(2-chloro-9-antrylo)-propionowego za pomocą wodoru litowo-glinowego.

Przykład VII. 22,5 g aldehydu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-9-antrylo]-propionowego ogrzewa się z nasyconym roztworem metyloaminy w metanolu w ciągu 5 godzin w autoklawie w temperaturze 80°. Następnie odparowuje się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml etanolu i poddaje uwodornieniu po dodaniu 4 g niklu Raney'a. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w 70 ml etanolu, i dodaje się 9 ml 10-n etanolowego roztworu kwasu solnego. Wytrąca się chlorowodorek 2-chloro-9-(γ -metyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu IV.

Użyty jako materiał wyjściowy aldehyd β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-9-antrylo]-propionowy otrzymuje się przez redukcję według Rosenmund'a chlorku kwasu β -[2-chloro-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-9-antrylo]-propionowego.

Przykład VIII. Do roztworu 16,0 g 2-chloro-9-(γ -metyloaminopropilo)-9,10-etano-(1',2')-antracenu w 150 ml toluenu dodaje się 1,3 g wodoru sodowego i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°. Następnie wkrapla się 7,5 g jodku metylu w 20 ml toluenu. Po dwugodzinnym mieszaniu w temperaturze 50° mieszaninę oziębia się i wytrząsa z 2-n kwasem solnym. Oddziela się warstwę wodną i alkalizuje przez dodanie ługu sodowego. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się olej, który zadaje się 2 ml 10-n kwasu solnego w alkoholu i następnie eterem. Otrzymany chlorowodorek 2-chloro-9-(γ -dwumetyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1',2')-antracenu jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania etano-antracenu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę jedno- lub dwumetyloaminową albo jedno- lub dwumetyloaminową i które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru, ewentualnie w postaci ich soli, **znamienny tym**, że związki o wzorze 4, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których Z oznacza zestrzyfikowaną grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze R-H, w któ-

rej R ma wyżej podane znaczenie albo że w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik odpowiadający grupie $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$, w której R ma wyżej podane znaczenie i w którym co najmniej jedna z sąsiadujących z atomem azotu grup metylenowych jest zastąpiona grupą karbonylową, redukuje się grupy karbonylowe do grup metylenowych, albo poddaje się redukcji związki o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik odpowiadający grupie o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w którym azot jest związany z jednym z podstawników podwójnym wiązaniem i ma ewentualnie ładunek dodatni, albo w którym jeden z atomów węgla, związanych z atomem azotu, jest połączony z grupą hydroksylową, albo że w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik o wzorze 6, w którym R_1 oznacza grupę metylową lub etylową i Y oznacza rodnik dający się odszczepić przez hydrogenolizę, odszczepia się Y hydrogenolitycznie, albo że w związkach o wzorze 5, które zawierają w pierścieniu aromatycznym atom chloru i w których X oznacza rodnik o wzorze 7, a R_1 oznacza grupę metylową lub etylową i Y' oznacza rodnik dający się odszczepić hydrolitycznie, odszczepia się Y' hydrolitycznie, albo że związek o wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który zawiera w jednej z pozycji 1-4 atom chloru, poddaje się reakcji z etylenem i ewentualnie przeprowadza się otrzymane sole w wolne zasady lub otrzymane wolne zasady w ich sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się związek o wzorze 4, w którym Z oznacza atom chlorowca albo grupę arylosulfonyloksylową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w związkach o wzorze 5 redukuje się grupy karbonylowe do grup metylenowych za pomocą środka redukującego amid.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się za pomocą wodoru litowo-glinowego lub analogicznego środka redukującego amid.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 5 redukuje się za pomocą wodorów metali lub katalitycznie pobudzonego wodoru.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki o wzorze 5, w którym X oznacza rodnik o wzorze 6, i w którym Y oznacza rodnik α -aralkilowy lub dający się odszczepić hydrogenolitycznie rodnik acylowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki o wzorze 5, w którym X oznacza rodnik o wzorze 7, i w którym Y' oznacza rodnik acylowy.

8. Sposób według zastrz. 1-7, **znamienny tym**, że w przypadku otrzymania związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę jednometylo- lub jednoetyloaminową, związek ten poddaje się metylowaniu lub etylowaniu.

9. Sposób według zastrz. 1-8, **znamienny tym**, że stosuje się substancję wyjściową w postaci wytwarzającej się w warunkach reakcji mieszaniny reakcyjnej lub w postaci soli.

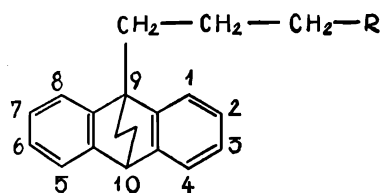
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że aldehyd β -[9,10-dwuwodoro-9,10-etano(1,2)-9-antrylo-propionowy poddaje się w warunkach redukujących reakcji z aminą o wzorze $\text{R}-\text{H}$, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1, i która zawiera w pierścieniu aromatycznym atom chloru.

11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że 9- γ -aminopropilo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracen, który w pierścieniu aromatycznym zawiera atom chloru, poddaje się w warunkach redukujących reakcji z formaldehydem lub z aldehydem octowym.

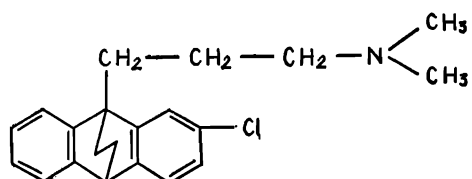
12. Sposób według zastrz. 1-5 i 8-11, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową, i które zawierają w pozycji 2 lub 3 atom chloru, stosuje się sposób podany w zastrz. 1-5 i 8-11.

13. Sposób według zastrz. 1-5 i 8-11, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-chloro-9-(γ -dwumetyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano(1,2)-antracenu o wzorze 2 stosuje się sposób podany w zastrz. 1-5 i 8-11.

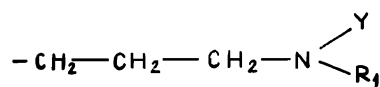
14. Sposób według zastrz. 1-5 i 8-11, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-chloro-9-(γ -dwumetyloaminopropilo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano(1,2)-antracenu o wzorze 3 stosuje się sposób podany w zastrz. 1-5 i 8-11.



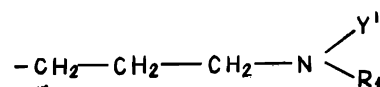
WZÓR 1



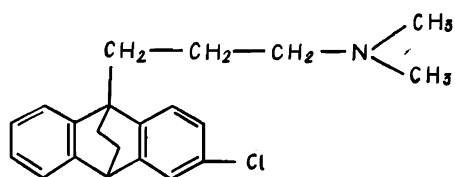
WZÓR 2



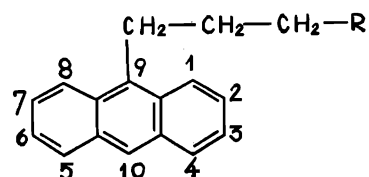
WZÓR 6



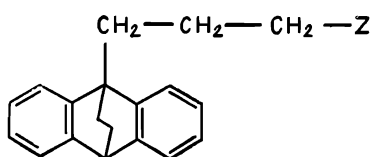
WZÓR 7



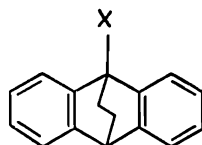
WZÓR 3



WZÓR 8



WZÓR 4



WZÓR 5