



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07D 209/36
C07D 209/94

Zgłoszono: 04.10.77 (P. 201343)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1983



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

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

**Sposób otrzymywania nowych pochodnych
1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową. Związki te oraz produkty pośrednie powstające w czasie ich syntezy sposobem według wynalazku, jak np. aminoalkohole, wywierają korzystne działanie terapeutyczne i mogą znaleźć zastosowanie w lecznictwie, a także służyć do wytwarzania innych cennych połączeń.

Sposobem według wynalazku działa się na 13-okso-9,12-metanooksymetano-9,10-etano-9,10-dihydroantracen amoniakiem lub alkiloaminą, po czym redukuje się uzyskany amid lub alkiloamid kwasu 9-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego wodorkiem litowoglinowym w około 2-3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego, prowadząc reakcję redukcji w temperaturze poniżej 70°C, a otrzymany 9-hydroksymetylo-12-aminometylo- albo -12-alkiloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen poddaje się reakcji cyklizacji działaniem środków odwadniających, jak pięciotlenek lub tlenochlorek fosforu. W przypadku otrzymania związku o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten można w razie potrzeby poddać reakcji demetylowania, np. za pomocą fosgeny lub cyjanku bromu, a w przypadku otrzymania związku niepodstawionego w grupie iminowej, związek ten można poddać reakcji alkilowania działaniem środków alkilujących — takich jak halogenki alkilowe albo siarczany dwualkilowe bądź przy pomocy formaliny i kwasu mrówkowego.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe pochodne 1,3,3a,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu uzyskuje się, w zależności od sposobu ich wydzielania, w wolnej postaci lub w postaci ich soli. Sole tych związków można przeprowadzać znanym sposobem w wolne związki, a wolne zasady mogą tworzyć mono- lub polisole z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi, np. z kwasem solnym, jabłkowym, cytrynowym, winowym itd.

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, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady, w których procenty oznaczają procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w skali Celsjusza:

Przykład I. 26,2 g 13-okso-9,12-metanooksymetano-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu rozpuszcza się na gorąco w 200 cm³ 40% roztworu metyloaminy w metanolu. Po 15 godzinach roztwór odbarwia się węglem aktywowanym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 100 cm³ metanolu, dodaje 100 cm³ wody i pozostawia do krystalizacji. Po ochłodzeniu w lodówce otrzymuje się z wydajnością 90% bezbarwne kryształy metyloamidu kwasu 9-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego o temperaturze topnienia 199–200,5°.

Do zawiesiny 9 g wodoru litowoglinowego w 50 cm³ tetrahydrofuranu wkrapla się przy mieszaniu w temperaturze około 60° roztwór 35 g metyloamidu kwasu 9-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego w 250 cm³ tetrahydrofuranu. Po 9 godzinach ogrzewania do wrzenia mieszaninę reakcyjną ochładza się i nadmiar wodoru litowoglinowego rozkłada wodą. Nieorganiczny osad odsącza się i przemywa eterem. Rozpuszczalniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 200 cm³ metanolu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 30 cm³ stężonego kwasu solnego, a następnie 1 dm³ wody i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje metanol. Otrzymany roztwór odbarwia się na gorąco węglem aktywowanym. Po odsączeniu węgla przesącz chłodzi się i wytrąca produkt nadmiarem ługu sodowego. Osad odsącza się, przemywa wodą i po krystalizacji z metanolu otrzymuje z wydajnością 63% 9-hydroksymetylo-12-metyloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 207–210°. Roztwór 2,8 g 9-hydroksymetylo-12-metyloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu w 25 cm³ tlenochloru fosforu ogrzewa się do wrzenia przez 6 godzin. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem dodaje się do pozostałości 5% roztwór ługu sodowego i ekstrahuje produkt eterem. Po przemyciu warstwy organicznej wodą eter oddestylowuje się. Pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu, otrzymując z wydajnością ponad 90% 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-eteniozindol o temperaturze topnienia 97–98,5°. Chlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 202–204°.

Przykład II. 30,5 g 13-okso-9,12-metanooksymetano-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu rozpuszcza się na gorąco w 500 cm³ etanolu nasyconego amoniakiem i przez godzinę ogrzewa do temperatury około 60°, mieszając i przepuszczając przez mieszaninę reakcyjną gazowy amoniak. Po 50 godzinach otrzymany roztwór odbarwia się węglem aktywowanym, sączy i odparowuje do sucha. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z metanolu z wodą, otrzymując z wydajnością 78% amid kwasu 9-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 191–193°.

Do zawiesiny 8 g wodoru litowoglinowego w 50 cm³ tetrahydrofuranu wkrapla się przy mieszaniu, w temperaturze około 60°, roztwór 20 g amidu kwasu 9-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego w 600 cm³ tetrahydrofuranu. Po 10 godzinach ogrzewania do wrzenia postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I dla syntezy 9-hydroksymetylo-12-metyloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu. Otrzymuje się z wydajnością 43% 9-hydroksymetylo-12-aminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 186–188°. Roztwór 2,65 g 9-hydroksymetylo-12-aminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu w 25 cm³ tlenochloru fosforu ogrzewa do wrzenia przez 8 godzin. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochloru fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem dodaje się do pozostałości 5% roztwór ługu sodowego i ekstrahuje produkt eterem. Po przemyciu warstwy organicznej wodą eter oddestylowuje się. Pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu, otrzymując z wydajnością ponad 90% 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-eteniozindol o temperaturze topnienia 118–120°. Chlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia z rozkładem 320–322°.

Przykład III. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I po czym do roztworu 5,75 g otrzymanego tym sposobem 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-eteniozindolu w 120 cm³ toluenu wkrapla się w temperaturze pokojowej 35 cm³ benzenu, zawierającego 3,3 g fosgeny. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 25 godzin, a następnie pozostawia na 10 godzin. Po odsączeniu osadu chlorowodoru substratu przesącz oddestylowuje się do sucha na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodaje się 60 cm³ wody, 30 cm³ dioksanu, 1 dm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa do łagodnego wrzenia przez 3 godziny. Po odbarwieniu węglem aktywowanym oddestylowuje się 2/3 rozpuszczalnika. Po oziębieniu krystalizuje chlorowodorek 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-eteniozindolu o temperaturze topnienia z rozkładem 321–324°. Wydajność produktu po krystalizacji wynosi 72%. Po uwzględnieniu zregenerowanego substratu wydajność demetylowania przekracza 90%.

Przykład IV. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie II, po czym roztwór 2,5 g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-eteniozindolu w 15 cm³ kwasu mrówkowego i 1,5 cm³ 30% formaliny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze około 90°. Następnie dodaje się 100 cm³ wody i alkaliczuje 50% ługiem sodowym. Wydziela się olej, który ekstrahuje się eterem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu, otrzymując z wydajnością

84% bezbarwne kryształy 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu o temperaturze topnienia 96–98°.

Przykład V. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie II, po czym roztwór 2,5 g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu i 1,7 g siarczanu dwuetylowego w 30 cm³ absolutnego etanolu ogrzewa się do wrzenia przez 3 godziny. Po ochłodzeniu alkalinizuje się uzyskaną masę nadmiarem 5% roztworu potasowego, oddestylowuje większość etanolu i produkt ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru pozostałość krystalizuje się z eteru etylowego, otrzymując z wydajnością 73% 2-etylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindol o temperaturze topnienia 159–162°.

Przykład VI. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie II, po czym do roztworu 2,5 g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu w 100 cm³ izopropanolu dodaje się 2 g jodku izopropylu i 5 g bezwodnego, sproszkowanego węgla potasu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, mieszając w ciągu 5 godzin do wrzenia. Po oddestylowaniu izopropanolu na wyparce obrotowej pozostałość rozpuszcza się w wodzie i eterze. Warstwę eterową przemywa się wodą i produkt ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśny ekstrakt alkalinizuje się ługiem i ekstrahuje produkt eterem. Po oddestylowaniu eteru pozostałość krystalizuje się z metanolu z wodą, otrzymując z wydajnością 65% 2-izopropyl-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindol o temperaturze topnienia 108,5–109,5°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, ~~zawierający~~ tym, że na 13-okso-9,12-metanooksymetano-9,10-etano-9,10-dihydroantracen działa się amoniakiem lub alkiloaminą, po czym redukuje się uzyskany amid lub alkiloamid kwasu 9-hidroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego wodorkiem litowoglinowym w około 2-3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego, prowadząc reakcję redukcji w temperaturze poniżej 70°C, a otrzymany 9-hidroksymetylo-12-aminometylo- lub -12-alkiloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen poddaje się reakcji cyklizacji działaniem środków odwadniających, po czym w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten poddaje się ewentualnie reakcji demetylowania, a w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, związek ten poddaje się ewentualnie reakcji alkilowania.

