

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52582

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono. 20.X.1964 (P 106 026)

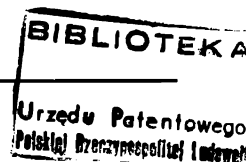
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 q, 37

MKP CO 7 c 87/28

UKD



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G. Bazyleja, (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych etano-antracenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych zasadowych pochodnych szeregu etano-antracenu.

Dotychczas nie były znane związki o wzorze ogólnym I (numeracja według Chemical Abstracts), w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec do liczby atomowej 35 lub niższą grupę alkilową, Z oznacza wodór lub grupę metylową, A oznacza grupę alkilenową lub alkilidenową o 1—5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R₁ i R₂ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową lub R₁ i R₂ razem z atomem azotu i ewentualnie z przyłączonym atomem tlenu, grupą iminową, niższą grupą alkiloiminową, grupą hydroksyalkilominową lub grupą alkanooilooksyalkilominową jako członem pierścienia, oznaczają nasyconą resztę o 5—7 członach pierścienia, przy czym R₁ i R₂ nie mogą jednocześnie oznaczać wodoru jeżeli X, Y i Z oznaczają wodór, a A oznacza grupę metylenową. Jak stwierdzono, związki o wzorze ogólnym I i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe farmakologiczne właściwości, szczególnie są one antygonistyczne wobec rezerpiny, tetrabenazyny i tremoryny, potęgują działanie noradrenaliny, a poza tym działają spazmolitycznie, przeciwdziałają wymiotom i działają znieczulająco. Związki, o wzorze ogólnym I, w którym A oznacza resztę alkilidenową, zwłaszcza resztę metylową, posiadają silne działanie na układ centralny, a związki o wzorze I, w którym A oznacza resztę alkilenową odznaczają się

2

działaniem na układ obwodowy. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odznaczające się działaniem na układ centralny poddano badaniom porównawczym ze znanymi już 9-amino-alkilo-9-10-dwuhydro-9,10-etano-antracenami.

Wyniki podane są w tablicy:

A* — oznacza 11-dwumetyloaminometylo-9,10-dwuhydro-9,10-etano-antracen jako chlorowoderek (otrzymany sposobem według wynalazku),

B* — oznacza 11-metyloaminometylo-9,10-etano-antracen jako chlorowoderek (otrzymany sposobem według wynalazku),

C* — oznacza 9 - dwumetyloaminometylo -9,10-dwuhydro-9,10-etano (1,2) antracen jako chlorowoderek (znany),

D* — oznacza 9-metyloaminometylo-9,10-dwuhydro-9,10-etano (1,2) antracen jako chlorowoderek (znany).

20

Działanie wobec rezerpiny	A*	B*	C*	D*
(Theobal W. i inni Arch. int. Pharmaceodyn, 148, 565 (1964) a) 25 mg/kg i po 30 minut przed podaniem 2 mg/kg rezerpiny s. c. szczurom powoduje zmniejszenie zwężenia szpary powiekowej	52%*	65%*	0%	0%

25

30

Działanie przeciw cholinergiczne	A*	B*	C*	D*
(W. Theobald i inni j. w str. 580) Dawka w γ , która dorównuje efektowi wywoływanemu przez 1 γ atropiny na wyizolowane żywe organy w układzie Magnusa	12		144	
Tremovin-Tremor				
(W. Theobald i inni, j. w str. 570) De ₅₀ s. c. w mg/kg	10		25	
Humoralne pobudzenie				
(W. Theobald i inni, j. w str. 576) 0,6 mg/kg i. v. powoduje następujący stopień spętęgowania działania noradrenaliny na ruch zgięciowy skóry kota	1,3	4,3	1	0,7
Toksyczność				
Dl ₅₀ mysz i. v. w mg/kg	35	42	105	48

*) Szybko następujące działanie „profilaktyczne”.

W związkach o wzorze ogólnym 1 X i Y mogą występować w pozycji 1-, 2-, 3- lub 4- ewentualnie 5-, 6-, 7- lub 8-. Jako niższe reszty alkilowe wchodzi, na przykład grupy metylowa, etylowa, n-propylo- wa, izopropylowa, n-butylo- lub tert.-butylowa, a jako Z — grupa metylowa w położeniu 11, A ozna- cza np. resztę metylenową, etyldenową, propylide- nową, etylenową, propylenową, trójmetylenową, 1- metylo-trójmetylenową, 2-metylotrójmetylenową lub 2-etylo-trójmetylenową. R₁ i R₂ pomijając wo- dór oznaczają, na przykład resztę metylową, etylo- wą, n-propylo- lub izopropylową lub n-butylo- wą. O ile R₁ i R₂ tworzą razem z sąsiadującym atomem azotu heterocykliczną resztę, wówczas resztą taką może być na przykład reszta 1-pirolidynylowa, pi- perydynowa, heksametylenoiminowa, morfolino- wa, 1-piperazylo- lub 4-metylo-1-piperazylo- lub 4-(2'-hydroksyetylo)-1-piperazylo- lub 4-(2'-aceto- ksyetylo)-1-piperazylo- lub 4-metylo-1-homo-pi- perazylo- lub 4-(2'-hydroksyetylo)-1-homopipa-azylo- zynylo- wa.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się w następujący sposób. Związki o wzorze ogólnym 2, w którym X i Y i Z mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, A', R'₁ ewentualnie R'₂ mają znaczenie podane dla A, R₁ ewentualnie R₂, przy czym jednakże przynajmniej w jednej z tych grup A', R'₁ i R'₂ związana z azotem grupa metylenowa jest zastąpiona przez grupę karbonylową lub R'₁ oznacza niższą grupę alkoksykarbonylową, a A' i R'₂ mają znaczenie takie jak A ewentualnie R₂, lub R'₁ i R'₂ razem z atomem azotu i ewentualnie z przy- łączonym atomem tlenu, grupą iminową, niższą grupą alkiloiminową lub grupą hydroksyalkiloimi- nową jako członem pierścienia oznaczają nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia,

poddaje się redukcji za pomocą kompleksowego wo- dorku metalu, zwłaszcza wodorku litowoglinowego, w organicznym rozpuszczalniku, typu eteru, jak eter etylowy, eter butylowy, tetrahydrofuran lub dioksan, przy czym zostaje zredukowana grupa kar- bonylowa do grupy metylenowej. Redukcję zwią-zków o wzorze ogólnym 2 można prowadzić w tem- peraturze od pokojowej do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Związki o wzorze 1, zawierające grupę hydroksyalkiloiminową można w razie życzenia acylować w znany sposób.

Związki wyjściowe, o wzorze ogólnym 2 tworzą trzy grupy. Związki o wzorze 2 w którym A' — oznacza grupę karbonylową, związki o wzorze 2, w którym R'₁ oznacza grupę karbonylową i takie, w których wzorze ogólnym A' i R' oznacza grupę karbonylową.

Do pierwszej grupy związków o wzorze ogólnym 2 należą stosowane według wynalazku amidy kwa- sów karboksylowych otrzymane, na przykład ze znanych kwasów 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antra- ceno-11-karboksylowych np. z ewentualnie α -alkilo- wanych kwasów 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antra- ceno-11-octowych lub α -i (lub) β -alkilowanych kwa- sów 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propio- nowych przez działanie na te kwasy chlorkiem tionylu i wprowadzenie utworzonych chlorków kwasów karboksylowych w reakcję z aminami o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie poda- ne przy omawianiu wzoru 1. Otrzymuje się odpow- iednie amidy, których przykładami są metyloamid, morfolid, 4-(2'-hydroksyetylo)-piperazyd kwasu 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksylo- wego, dalej np. metyloamid, dwumetyloamid, 4-me- tylo-homopiperazyd, piperydyd kwasu 9, 10-etano- antraceno-11-octowego jak i pochodne α -metylowe i α -etylowe tego kwasu, wreszcie metyloamid, dwumetyloamid, propyloamid, izopropylamid, 4'-me- tylopiperazyd kwasu 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano- antraceno-11-propionowego jak i pochodne α -mety- lowe- i β -metylowe tego kwasu.

Związki należące do drugiej grupy związków o wzorze ogólnym 2, w którym R'₁ oznacza grupę karbonylową lub grupę alkoksykarbonylową, A' oznacza to samo co A, a R'₂ oznacza wodór, wytwa- rza się z 11-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-eta- noantracenu lub z aminy o wzorze ogólnym 4, w którym X Y i Z mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a A'' oznacza resztę alkilenową lub alkilidynową o 1—5 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, którą kondensuje się ze zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną niższą kwasu alkanowego, taką jak ester, halogenek lub bezwodnik do pochodnej alkaniloaminoalkilo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11- lub wprowa- dza w reakcję z estrem alkilowym kwasu chlorow- comrówkowego, takim jak ester metylowy kwasu chloromrówkowego lub z niższymi węglanami dwu- alkilowymi takimi jak węglan dwumetylowy, w celu otrzymania estru alkilowego kwasu (9, 10-dwuhy- dro-9, 10-etano-antraceno-11-ylo-alkilo)-karbamino- wego.

Pierwszorzędowe aminy o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się np. przez redukcję α -alkilowanego 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetonitrylu

za pomocą wodoru litowoglinowego w organicznym rozpuszczalniku, takim jak eter, tetrahydrofuran lub N-metylo-morfolina lub na drodze katalitycznej za pomocą wodoru, np. w obecności niklu Raney'a lub palladu na węglu drzewnym, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak metanol lub etanol, do ewentualnie β -alkilowanej pochodnej 11-(2'-amino-etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionylu ewentualnie z jego α -i (albo) β -alkilowanych pochodnych. Te chlorki kwasowe kondensuje się np. z wodnym roztworem amoniaku w organicznym rozpuszczalniku, takim jak benzen, do amidów kwasu karboksylowego, które redukuje się za pomocą, na przykład wodoru litowoglinowego w organicznym rozpuszczalniku, takim jak tetrahydrofuran, do pierwszorzędowych amin.

Przykładem związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza grupę karbonylową lub grupę alkoksycarbonylową są 11-(1'-propionyloamino-etylo)-, 11-(2'-formyloamino-etylo)-, 11-(3'-propionyloamino-2'-metylo-propylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen i ester etylowy kwasu (9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen-11-ylo-metylo) - karbaminowego. W analogiczny sposób można wytwarzać również związki, w których reszta 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen-11-ylo-owa jest podstawiona, takie jak 11-formyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen.

Należące do trzeciej grupy związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym A' i R_1 oznaczają grupę karbonylową wytwarza się, na przykład przez kondensację chlorku 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karbonylu, chlorku 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetylu, ich pochodnych α -alkilowanych, chlorku 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionylu jak i jego pochodnych α -i (albo) β -alkilowanych z amidem kwasu N-alkilokarboksylowego (o niższej grupie alkilowej). Otrzymuje się odpowiedni amid, na przykład metyloamid kwasu N-acetylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksylowego. Analogicznie można wytwarzać związki, które są podstawione w reszcie 9, 10-etano-antracen-11-ylowej, jak na przykład metyloamid kwasu N-acetylo-1-chloro-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się również przez reakcję związku o wzorze ogólnym 5, w którym X, Y, Z, A i R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, jednakże R_2 nie oznacza wodoru, z nasyconym, alifatycznym związkiem keto o 1—5 atomach węgla i poddanie produktu reakcji redukcji w tym samym lub następnym stadium procesu. Redukcję produktu pośredniego, na przykład iminy prowadzi się za pomocą wodoru sodu, wodoru litowoglinowego, kwasu mawrkowego lub sposobami katalitycznymi przez uwodornienie. Jako alifatyczne związki keto stosuje się formaldehyd, acetaldehyd, aldehyd propionowy, aldehyd masłowy, aldehyd izomasłowy, aceton, butanon, izopropylometyloketon. Stosowane jako związki wyjściowe

drugo- i pierwszorzędowe aminy odpowiadające również wzorowi ogólnemu 1, w którym R_1 oznacza wodór wytwarza się, na przykład za pomocą opisanego na początku sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1.

Inny jeszcze sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 6, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, Z' oznacza resztę cyanoalkilową, cyanoalkilidenową, hydroksyminoalkilową lub hydroksyminoalkilidenową o najwyżej 5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym lub w przypadku gdy co najmniej jeden z symboli X, Y i Z jest inny niż wodór, oznacza grupę cyjanową, redukuje ewentualnie uwodarnia w celu przeprowadzenia grupy cyjanowej w grupę amino-metylową ewentualnie grupy hydroksyiminowej w grupę aminową.

Redukcję związków o wzorze ogólnym 6 prowadzi się za pomocą kompleksowego związku wodoru metalu, zwłaszcza wodoru litowoglinowego w organicznym rozpuszczalniku, na przykład typu eterów jak eter etylowy, eter butylowy, tetrahydrofuran lub dioksan, lub metalicznego sodu w organicznym rozpuszczalniku, takim jak np. butanol.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 6, w którym Z' oznacza grupę cyjanową, otrzymuje się przez wprowadzenie w reakcję podstawionych w pierścieniach A^{**} i C^{**} związków antracenowych o wzorze ogólnym 7, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie z akrylonitrylem lub metakrylonitrylem.

Przykładami tych związków wyjściowych są podstawione w pierścieniu benzenowym 11-cyano-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceny, takie jak 1-chloro-11-cyano-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen i 4-chloro-11-cyano-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen.

Związki wyjściowe o wzorze 6, w którym Z' oznacza resztę cyanoalkilową, o najwyżej 5 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym wytwarza się przez działanie na zdolny do reakcji ester, zwłaszcza na ester kwasu p-toluenosulfonowego i 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-alkanolu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak sulfotlniek dwumetylu, cyjankiem sodu, 9-10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetonitryl otrzymuje się z estru z (9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen-11-ylo)-metylowego kwasu p-toluenosulfonowego.

Dalsze związki wyjściowe o wzorze 6, w którym Z' oznacza resztę hydroksyminoalkilową o najwyżej 5 atomach węgla, otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną podstawionego lub niepodstawionego 9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyaldehydu lub 11-keto-alkilo-9, 10-hydro-9, 10-etano-antracenu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności pirydyny.

Według jeszcze innego sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 związek o wzorze ogólnym 8, w którym X, Y, Z, R_1 i A mają znaczenie podane we wzorze ogólnym 1, R_1 oznacza resztę kwasu karboksylowego lub resztę monofunkcyjnej pochodnej kwasu węglowego lub resztę jednopierścieniowego kwasu sulfonowego lub R_1 i R_1 razem z sąsiadującym atomem reszty ftalimidowej

lub z przyłączoną, podstawioną resztą kwasową grupą iminową jako członem pierścienia, tworzą nasycioną heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia, przy czym A nie może oznaczać grupy metylenowej jeżeli X, Y, Z i R₁ oznaczają atomy wodoru, rozkłada się na kwas i drugorzędową aminę. W przypadku gdy R₄ oznacza niższą resztę alkanolową rozkład prowadzi się za pomocą kwasowej lub alkalicznej hydrolizy lub na drodze termicznej, a w przypadku gdy R₄ oznacza resztę metanosulfonową lub p-toluenosulfonową rozkład prowadzi się np. przez redukcję sodem w amoniaku.

Stosowane według wynalazku produkty wyjściowe, o wzorze ogólnym 8, otrzymuje się, na przykład z odpowiadających wzorowi ogólnemu 2, 11-acyloamino-alkilo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenów, przy czym we wzorze tym A' ma takie samo znaczenie jak A, R'₂ oznacza wodór, a R₁ — resztę acylową. Związki te przeprowadza się np. w pochodne sodowe i alkiluje za pomocą środków alkilujących, o niższej grupie alkilowej, jak na przykład jodkiem metylu, siarczanem dwumetylowym lub bromkiem n-butyłu.

Inna możliwość wytwarzania stosowanych w sposobie według wynalazku produktów wyjściowych, o wzorze ogólnym 8 polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₂ oznacza grupę alkilową otrzymywane wyżej podanym sposobem wprowadza się w reakcję z organicznymi halogenkami lub bezwodnikami kwasowymi, zwłaszcza chlorkiem estru kwasu węglowego (ester kwasu chloromrówkowego), bezwodnikiem octowym, bromkiem acetylu, chlorkiem benzoilu i fosgenem.

Związki o wzorze ogólnym 8 wytwarza się przez kondensację zdolnego do reakcji estru związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 9, w którym X, Y, Z i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z amidem kwasu karboksylowego, o wzorze ogólnym 10, w którym R₁ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 8, w obecności środka wiążącego kwas lub ze związkami metalowymi takiego amidu.

Związkami wyjściowymi o wzorze ogólnym 8 są, na przykład ester etylowy kwasu (3-chloro-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen-11-ylo-metylo)-metylokarbaminowego i N-propylo-N-(4-chloro-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen-11-ylo-etylo)-acetylamid.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 tworzą sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β-hydroksy-etanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas fenylaoctowy, kwas migdałowy. Część z tych soli jest rozpuszczalna w wodzie.

Związki o wzorze ogólnym 1 są racematami, które można w znany sposób rozdzielać na optyczne antypody, przy czym okazało się, że biologiczną aktywność związków o wzorze ogólnym 1 należy przypisać głównie formom lewoskrętnym.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 6,5 g 35% roztworu formaldehydu wprowadza się w temperaturze 25° do roztworu 7,5 g 11-aminometylo-9,10-dwuhydro-9,10-etano-antracenu (o temperaturze topnienia 116—117°) w 7,3 g bezwodnego kwasu mrówkowego i ogrzewa w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się mieszaninę reakcyjną 20 ml 2 n kwasu solnego, ekstrahuje 50 ml chloroformu i wyciąg chloroformowy przemywa wodą.

a) Fazę wodną alkalinizuje się stężonym amoniakiem, ekstrahuje eterem, przemywa wyciąg eterowy wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostający olej krystalizuje po pewnym czasie i stanowi on surowy 11-dwumetyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 70—78°. Za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się chlorowodorek, o temperaturze topnienia 248—250° (metanolu-acetonu).

b) Wychodząc z 11-aminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etanoantracenu otrzymuje się w analogiczny sposób 11-dwumetyloaminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 251—255° (z metanolu-acetonu).

c) Wychodząc z 1-chloro-11-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etanoantracenu otrzymuje się w analogiczny sposób 1-chloro-11-dwumetyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen. Chlorowodorek o temperaturze topnienia 285—286° z metanolu-acetonu.

d) Wychodząc z 4-chloro-11-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9,10-etano-antracenu otrzymuje się w analogiczny sposób 4-chloro-11-dwumetyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen. Chlorowodorek, o temperaturze topnienia 226—228° z metanolu-acetonu.

Przykład II. a) Roztwór 23 g 11-aminometylo-9,10-dwuhydro-9,10-etano-antracenu w 60 g estru metylowego kwasu mrówkowego ogrzewa się 24 godziny pod chłodnicą zwrotną. Oziębioną mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem, przemywa eterowy roztwór 2n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość po przekrystalizowaniu w acetonie daje 11-formyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 127—128°.

b) Roztwór 26 g otrzymanej pod a) formyloaminy w 100 ml absolutnego tetrahydrofuranu wkrapla się w ciągu 1 godziny do zawiesiny 3,8 g wodoru litowoglinowego w 250 ml absolutnego eteru. Po piętnastogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną dodaje się kolejno w temperaturze 20° 3,8 ml wody, 3,8 ml 15% roztworu sodowego i 11,4 ml wody. Powstały ziarnisty osad odciąga się i przemywa eterem. Połączone przesącze odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze i roztwór eterowy ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Następnie kwaśny wyciąg alkalinizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje eterem. Po przemyciu eterowego roztworu wodą i wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostający surowy 11-metylo-

-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen przeprowadza się za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego w chlorowoderek, o temperaturze topnienia 309—311° (z rozkładem) z metanolu-acetonu.

c) W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z 11-aminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu poprzez 11-formylo-aminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 170°, 11-metyloaminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-etano-antracen, chlorowoderek topnieje w temperaturze 179—181° (z metanolu-acetonu).

d) W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z 4-chloro-11-aminometylo-9, 10-dwuhydro, 9,10-etano-antracenu poprzez 4-chloro-11-formyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 148—149°, 4-chloro-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, chlorowoderek topnieje w temperaturze 280—283° (z metanolu-acetonu).

e) Również w analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z 1-chloro-11-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu poprzez 1-chloro-11-formyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, 1-chloro-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen.

Przykład III a) 10 g kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego wprowadza się podczas mieszania w temperaturze 10° w ciągu 15 minut do 30 ml chlorku tionylu i mieszaninę ogrzewa jedną godzinę pod chłodnicą zwrotną, po czym zatęża w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml benzenu i w temperaturze 25° w ciągu 15 minut podczas energicznego mieszania wkrapla do roztworu 7 g morfoliny w 20 ml wody. Mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny utrzymuje się w temperaturze 70°, rozcieńcza benzenem i oddziela wodną fazę. Następnie fazę organiczną przemycia się 2 n kwasem solnym, 2 n roztworem węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymany oleisty morfolid kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego krystalizuje się z eteru-pentanu. Temperatura topnienia 135—136°.

b) 10,5 g utworzonego pod a) morfolidu kwasu karboksylowego rozpuszcza się w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu i wkrapla do zawiesiny 2 g wodoru litowoglinowego w 100 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia i w temperaturze 20° kolejno zadaje 2 ml wody 2 ml 15% roztworu sodowego i 6 ml wody, utworzony osad odciąga i przemycia eterem. Połączone wyciągi zakwasza się 30 ml 2 n kwasu solnego, wytrącony przy tym chlorowoderek odciąga się, przemycia eterem i suszy w próżni. Otrzymany surowy chlorowoderek 11-morfolinometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu przekrystalizowuje się z metanolu-acetonu. Temperatura topnienia 266—268°.

c) W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego poprzez produkty pośrednie chlorrek kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego i dwuetyloamid kwasu 9,10-dwu-

hydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego, temperatura topnienia 99—100°, 11-dwuetyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen chlorowoderek topnieje w temperaturze 244—247° (z metanolu-acetonu).

Przykład IV. a) 25 g kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego wprowadza się podczas mieszania w temperaturze 10°, w ciągu 20 minut do 150 ml chlorku tionylu i ogrzewa jedną godzinę pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną zatęża w próżni. Pozostałość stanowi surowy chlorek kwasu karboksylowego, który rozpuszcza się w 80 ml benzenu i benzenowy roztwór podczas energicznego mieszania, w temperaturze 40—50°, w ciągu 15 minut wkrapla do mieszaniny 53,5 g piperazy-1-etanolu i 50 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 70°, rozcieńcza następnie benzenem i oddziela utworzone fazy. Organiczną fazę przemycia się 2 n roztworem węgla sodowego i wodą, po czym ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Otrzymany wyciąg alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemycia się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni, otrzymuje się bezpostaciowy 4-(2'-hydroksyetylo)-piperazyd kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego. Wytworzony za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego chlorowoderek krystalizuje się w acetonie — eterze. Chlorowoderek topnieje w temperaturze 238—240°.

b) Roztwór 35,5 g otrzymanego pod a) piperazydu w 150 ml absolutnego tetrahydrofuranu wkrapla się do zawiesiny 4,7 g wodoru litowoglinowego w 400 ml absolutnego eteru, ogrzewa 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, zadaje w temperaturze 20° 4,7 ml wody, 4,7 ml 15% roztworu wodorotlenku sodowego i 14,1 ml wody, odciąga utworzony osad i przemycia eterem. Połączone przesącze odparowuje się w próżni, pozostały olej rozpuszcza w metanolu i otrzymany roztwór zakwasza eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego. Wydzielony surowy chlorowoderek 4-(9'-10'-dwuhydro-9'-10'-etano-antracen-11'-ylo-metylo)-piperazy-1-etanolu przekrystalizowuje się z wody-metanolu. Temperatura topnienia 240—250°, w zatopionej kapilarze 268—270°.

c) W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego poprzez produkty pośrednie w postaci chlorku 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetylu, 4-(2'-hydroksyetylo)-piperazydu kwasu 9,10-dwuhydro-9,10-etano-antraceno-11-octowego, o temperaturze topnienia 159—161°, 4-2'-(9"-10"-dwuhydro-9", 10"-etano-antracen-11-ylo)-1'-etylo-piperazy-1-etanol, o temperaturze topnienia 101—104° (z eteru etylowego-eteru naftowego).

d) Wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksyłowego otrzymuje się w analogiczny sposób poprzez produkt pośredni w postaci piperazydu kwasu 9,10-dwuhydro, 9,10-etano-antraceno-11-karboksyłowego dwufumaran-1-(9'-10'-dwuhydro-9'-10'-etano-antracen-11'-ylo-metylo)-piperazy-1-etanol, topniejący w temperaturze 183—186°, z metanolu.

e) Również w analogiczny sposób otrzymuje się

wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksylowego poprzez produkty pośrednie chlorek kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksylowego i 4'-metylo-piperazyd kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-karboksylowego o temperaturze topnienia 165–166°, 1-metylo-4-(9', 10'-dwuhydro-9', 10-etano-antraceno-11'-ylo-metylo)-piperazyne. Dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 238–242° (z etanolu).

Przykład V. a) 20 g 11-acetylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu ogrzewa się 2 godziny pod chłodnicą zwrotną z 20 g chlorowodoru hydroksyloaminy, 20 ml pirydyny i 200 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w chloroformie, roztwór chloroformowy przemywa 2 n kwasem solnym, 2 n roztworem dwuwęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymany oksym 11-acetylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu krystalizuje się w eterze naftowym. Temperatura topnienia 159–160°.

b) 9,3 g otrzymanego sposobem spod a) oksymu rozpuszcza się w 80 ml absolutnego n-butanolu i w atmosferze azotu ogrzewa do wrzenia. Do utworzonego roztworu wprowadza się w ciągu 20 minut 6,5 g sodu w małych kawałkach i mieszaninę reakcyjną ogrzewa dalej w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się i rozcieńcza 200 ml wody lodowatej i 100 ml eteru. Po oddzieleniu fazy organicznej, odparowuje się ją w próżni, a pozostałość rozpuszcza się w eterze. Eterowy roztwór ekstrahuje się 2 n kwasem solnym, alkalizuje kwaśny wyciąg stężonym amoniakiem i ekstrahuje eterem. Eterowy roztwór przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje w próżni i pozostałość krystalizuje z eteru naftowego. Otrzymuje się 11-(1'-amino-etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 76–84°. Utworzony za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego chlorowodorek krystalizuje się w metanolu-acetonie. Temperatura topnienia 258°, w zatopionej kapilarze 287–290°.

Przykład VI. 12 g 11-(1'-amino-etylo)-9 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu ogrzewa się w 50 ml estru metylowego kwasu mrówkowego w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w chloroformie, roztwór przemywa 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymany 11-(1'-formylo-amino-etylo)-9, 10-etano-antracen, rozpuszcza się w 35 ml absolutnego tetrahydrofuranu i wkrapla do zawiesiny 2 g wodoru litowoglinowego w 100 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, zadaje w temperaturze 20° kolejno 2 ml wody, 2 ml 15% ługu sodowego i 6 ml wody, odciąga utworzony osad i przemywa eterem. Połączone przesącze odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze i ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość w postaci 11-(1'-metylo-amino-

etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu przeprowadza się za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego w chlorowodorek o temperaturze topnienia 258–260° (z metanolu-acetonu).

Przykład VII. 7,5 g 11-(1'-amino-etylo)-9 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu rozpuszcza się podczas oziębiania w 6,1 ml bezwodnego kwasu mrówkowego i zadaje 6,5 g 35% roztworem formaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia, zadaje 20 ml 2 n kwasu solnego i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i wodzie, oddziela wodną fazę, a fazę organiczną ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy po przemyciu wodą, wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika w próżni daje 11-(1'-dwumetylo-aminoetylo)-9, 10-dwuhydro-9,10-etano-antracen, o temperaturze topnienia 127–130° (z eteru naftowego). Za pomocą eterowego roztworu kwasu maleinowego otrzymuje się kwaśny maleinian, o temperaturze topnienia 198–199° (z metanolu-octanu etylu).

Przykład VIII, a) Do roztworu 47 g 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-metanolu (temperatura topnienia 109–111°) w 200 ml absolutnej pirydyny wprowadza się w temperaturze 10–15° 39 g p-toluenosulfochlorku. Mieszaninę reakcyjną miesza się 15 godzin w temperaturze 20–25° i destyluje pirydynę w próżni w temperaturze poniżej 30°. Pozostałość została się przy rozcieraniu z wodą lodowatą, stały produkt odciąga się, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą i suszy. Otrzymuje się ester (9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-ylo)-metylowy kwasu p-toluenosulfonowego, o temperaturze topnienia 143–144° (z chloroformu-eteru).

b) 98 g estru otrzymanego sposobem spod a) wprowadza się w temperaturze 20° w ciągu 20 minut do zawiesiny 32 g cyjanku sodowego w 400 ml dwumetylosulfotlenku i mieszaninę ogrzewa 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą lodowatą i ekstrahuje eterem, wyciąg eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni, przy czym pozostałość została się w postaci kryształów. Odciągnięte kryształy przemywa się pentanem. Otrzymany surowy produkt daje po przekrystalizowaniu z acetonu — eteru naftowego czysty 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetonitryl, o temperaturze topnienia 123–124°.

c) 10,5 g otrzymanego według sposobu pod a) nitrylu rozpuszcza się w 20 ml absolutnego tetrahydrofuranu i wprowadza w ciągu 30 minut do zawiesiny 1,3 g wodoru litowoglinowego w 70 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 15 godzin pod chłodnicą zwrotną i w temperaturze 20° kolejno zadaje 1,3 ml wody 1,3 ml 15% ługu sodowego i 4,2 ml wody. Utworzony osad odciąga się i przemywa eterem. Połączone przesącze odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze i ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje eterem, wyciąg eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próż-

ni. Pozostałość zadaje się eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego i otrzymuje chlorowoderek 11-(2'-amino-etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, o temperaturze topnienia 240—246° (z metanolu-acetonu).

Przykład IX. 7,5 g otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie VIII pod c) związku 11-amino-etylowego rozpuszcza się podczas oziębiania w 7,3 g kwasu mrówkowego 100% i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną z 6,5 g 35% roztworu formaldehydu w ciągu 12 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną po oziębieniu zadaje się 20 ml 2 n kwasu solnego i zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, roztwór ekstrahuje eterem, alkalizuje stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość w postaci 11-(2'-dwumetyloamino-etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu przeprowadza się w chlorowoderek za pomocą roztworu eterowego kwasu chlorowodorowego, który topnieje w temperaturze 259—261° (z metanolu-acetonu).

Przykład X, a) 24,5 g 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetonitrylu ogrzewa się z 14,5 g wodorotlenku potasowego, 5 ml wody i 200 ml alkoholu izoamylowego w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą lodową i ekstrahuje eterem. Wodną fazę zadaje się stężonym kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec kongo i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Z zateżonego roztworu po dodaniu eteru naftowego krystalizuje kwas 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowy, o temperaturze topnienia 167—172°.

b) 8,5 g otrzymanego według a) kwasu karboksylowego ogrzewa się z 25 ml chlorku tionylu 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie nadmiar chlorku tionylu odparowuje się pod próżnią, olejową pozostałość rozpuszcza w 20 ml benzenu i roztwór benzenowy wkrapla w ciągu 15 minut w temperaturze 20—25°, podczas mieszania do roztworu 12 g dwuetyloaminy w 12 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jedną godzinę do temperatury 70°, po czym oziębia, rozcieńcza benzenem i oddziela wodną fazę. Fazę organiczną przemywa się 2 n kwasem solnym, 2 n roztworem węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostały surowy dwuetyloamid, rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru i wkrapla do zawiesiny 1,5 g wodoru litowoglinowego w 100 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 15 godzin pod chłodnicą zwrotną i zadaje po oziębieniu kolejno w temperaturze 20° 1,5 ml wody, 1,5 ml 15% ługu sodowego i 4,5 ml wody. Utworzony osad odciąga się, przemywa eterem i eterowy przesącz ekstrahuje 2 n kwasem solnym. Oddzieloną kwaśną wodną fazę alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość traktuje się eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego i otrzymuje chlorowoderek 11-(2'-dwuetylo-amino-

etylo)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, o temperaturze topnienia 221—223° (z acetonu-eteru).

c) W analogiczny sposób wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego otrzymanego sposobem opisanym pod b), poprzez produkty pośrednie, a mianowicie chlorek 9,10-dwuhydro-9,10-etano-antraceno-11-acetylu, amid metylowy kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego otrzymuje się 11-(2'-metyloamino-etylo)-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, który za pomocą roztworu kwasu szczawiowego przeprowadza się w kwaśny szczawian, o temperaturze topnienia 226—228° (z metanolu).

d) Wychodząc z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego, w analogiczny sposób poprzez produkty pośrednie w postaci chlorku 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-acetylu i piperidu kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-octowego, otrzymuje się 11-(2'-piperydynoetylo)-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, chlorowoderek topnieje w temperaturze 248—252° (metanolu-acetonu).

Przykład XI. a). Do zawiesiny 11,5 g wodoru sodowego (50% w oleju parafinowym) w 100 ml absolutnego dwumetyloformamidu wkrapla się 38,5 g estru dwuetylowego kwasu malonowego w ciągu 30 minut, a następnie 75 g estru (9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-ylo-metylowego kwasu p-toluenosulfonowego w 200 ml absolutnego dwumetyloformamidu również w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną okrzewa się 20 godzin pod chłodnią zwrotną, oziębia, rozcieńcza 1 litrem wody, zadaje stężonym kwasem solnym do reakcji kwaśnej na kongo i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza się w 48% etanolu i grzewa z 20 g wodorotlenku potasowego w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się etanol w próżni, ekstrahuje wodną alkaliczną pozostałość podestylacyjną eterem, zadaje stężonym kwasem solnym do reakcji kwaśnej na kongo i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość ogrzewa się 2 godziny w strumieniu azotu do temperatury 160—180°, oziębia i następnie rozpuszcza w eterze. Eterowy roztwór wytrząsa się z 2 n roztworem węglanu sodowego. Fazę wodną oddziela się, zadaje 2 n kwasem solnym do reakcji kwaśnej na kongo i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, zateża i zadaje eterem naftowym, przy czym wykrystalizowuje kwas 9,10-dwuhydro-9,10-etano-astraceno-11-propionowy, o temperaturze topnienia 149—151°.

b) 11,5 g otrzymanego sposobem opisanym pod a) kwasu karboksylowego ogrzewa się w 30 ml chlorku tionylu godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się w próżni nadmiar chlorku tionylu, pozostałość rozpuszcza w 20 ml benzenu i w temperaturze 20—25° podczas mieszania wkrapla do 25 ml 40% wodnego roztworu dwumetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jedną godzinę do temperatury 70°, następnie oziębia i rozcieńcza benzenem. Po oddzieleniu wodnej fazy, fazę organiczną

przemywa się 2 n kwasem solnym, 2 n roztworem węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Roztwór pozostałości w 35 ml absolutnego eteru wkrapla się do zawiesiny 1,0 g wodorku litowoglinowego w 100 ml absolutnego eteru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 24 godziny pod chłodnicą zwrotną, oziębia i w temperaturze 20° kolejno zadaje 1 ml wody, 1 ml 15% ługu sodowego i 3 ml wody, utworzony osad odciąga i przemywa eterem. Połączone przesącze ekstrahuje się 2 n kwasem solnym. Kwaśną fazę zadaje się stężonym amoniakiem do reakcji alkalicznej i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpowarowuje. Otrzymany 11,3'-dwumetyloaminopropyl-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen przeprowadza się eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego w chlorowoderek, o temperaturze topnienia 191—192° (z octanu etylu).

c) W analogiczny sposób otrzymuje się z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionowego otrzymanego sposobem opisanym pod b) poprzez produkty pośrednie w postaci chlorku 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionylu i metyloamidu kwasu 9,10-dwuhydro-9,10-etano-antraceno-11-propionowego, 11-(3'-metyloamino-propyl)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, którego chlorowoderek topnieje w temperaturze 213—215° (z metanolu-acetonu).

d) Z kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionowego poprzez pośrednie produkty w postaci chlorku 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionylu i amidu kwasu 9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antraceno-11-propionowego otrzymuje się 11-(3'-amino-propyl)-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen, którego chlorowoderek topnieje w temperaturze 244—252° (z etanolu-octanu etylu).

Przykład XII. 178 antracenu ogrzewa się w 900 ml bezwodnika octowego pod chłodnicą zwrotną. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 1,5 godziny podczas mieszania 150 g metakrylonitrylu i ogrzewa 48 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsąca się wytrącone kryształy. Otrzymuje się 65 g nieprzereagowanego antracenu. Przesącza uwalnia się w próżni od bezwodnika octowego. Pozostałość ekstrahuje się 1,5 litrem gorącego metanolu. Z traktowanego węglem kostnym wyciągu metanolowego krystalizuje przy oziębieniu 130 g 11-cyjano-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, o temperaturze topnienia 116—117°, po przekrystalizowaniu z acetonu — eteru dwuetylowego, temperatura topnienia wynosi 118—119°.

W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z 1-chloroantracenu z akrylonitrylem mieszaninę 1-chloro- i 4-chloro-11-cyjano-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu.

Przykład XIII. Do zawiesiny 15 g wodorku litowoglinowego w 800 ml absolutnego eteru wkrapla się w ciągu 45 minut roztwór 123 g 11-cyjano-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, ogrzewa 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia i wkrapla kolejno 15 ml wody, 15 ml 15% ługu sodowego i 45 ml wody. Utworzony osad odciąga się i przemywa eterem. Połączone przesącze odparowuje się w próżni. Otrzymuje się 123 g surowego 11-

aminometylo-11-metylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu. Utworzony za pomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego chlorowoderek krystalizuje się z metanolu-eteru. Temperatura topnienia wynosi 266—282°, po przekrystalizowaniu z metanolu-acetonu temperatura topnienia wynosi 280—283°.

W analogiczny sposób otrzymuje się z utworzonej według przykładu XII mieszaniny 1-chloro- i 4-chloro-11-cyjano-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu mieszaninę 1-chloro i 4-chloro-11-aminometylo-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, którą można rozdzielić przez frakcjonowaną krystalizację chlorowodorków. Chlorowoderek 1-chloro-11-aminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu krystalizuje z acetonu-eteru etylowego, temperatura topnienia 282—287°, podczas gdy chlorowoderek 4-chloro-pochodnej pozostaje w ługu macierzystym, z którego można go otrzymać przez dalsze frakcjonowanie.

Przykład XIV. 50 g ($\pm$)-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu rozpuszcza się w 200 ml octanu etylu i na gorąco zadaje się gorącym roztworem 36 g kwasu dwubenzoil-D-winowego w 100 ml octanu etylu. Przez oziębienie, odciągnięcie wytrąconych kryształów, ponowne zateżenie ługów macierzystych i odciągnięcie dalszej frakcji kryształów otrzymuje się razem 80 g obojętnej soli jako mieszaniny obu diastereomerów. Mieszaninę tę za pomocą frakcjonowanej krystalizacji oddziela się od metanolu. Po ponownym przekrystalizowaniu pierwszej frakcji kryształów do stałej wartości skręcalności właściwej otrzymuje się 16 g dwubenzoil-D-winianu (—)-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, o temperaturze topnienia 177—180°, $[\alpha]_D^{25}$: — 55°, C = 1.00 w metanolu. Przez traktowanie tej soli wodnym amoniakiem i eterem, oddzielenie fazy eterowej, przemywanie wodą aż do reakcji obojętnej, wysuszenie nad siarczanem sodowym i odparowanie w próżni, otrzymuje się 9,0 g (—)-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu w postaci oleju $[\alpha]_D^{24}$: — 14,5°, C = 1.04 w chloroformie. Utworzony przez działanie eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego chlorowoderek krystalizuje się z metanolu-acetonu, temperatura topnienia 269—270°, $[\alpha]_D^{23}$: — 9,1°, C = 0,98 w metanolu. Dla kontroli sól tę przeprowadza się w kwaśny winian, temperatura topnienia 126°/159—161° z metanolu-acetonu. $[\alpha]_D^{23}$: 3,2°, C = 1,10 w metanolu. Przy dalszym przekrystalizowaniu z metanolu-acetonu, temperatura topnienia i skręcalność właściwa pozostaje bez zmiany.

W analogiczny sposób z ługu macierzystego dwubenzoil-D-winian ($\pm$)-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu otrzymuje się przez frakcjonowaną krystalizację z etanolu dwubenzoil-D-winian (+)-11-metyloaminometylo-9, 10-dwuhydro-9, 10-etano-antracenu, o temperaturze topnienia 157—160°, $[\alpha]_D^{23}$: —45,3°, C = 0,98 w metanolu i z którego uzyskuje się ($\pm$)-11-metyloaminometylo-9,10-dwuhydro-9, 10-etano-antracen. Chlorowoderek topnieje w temperaturze 226—270° (z metanolu-acetonu), $[\alpha]_D^{23}$: +6,2°, C = 1,04 w metanolu.

Przykład XV. 3,5 g 4-(9,10'-dwuhydro-9', 10'-etano-antracen-11'-ylo-metylo)-piperazyno-1-etanolu rozpuszcza się w 25 ml absolutnej pirydyny, ozię-

bia do temperatury 0° i zadaje 1 ml bezwodnika octowego, po czym pozostawia na 15 godzin w temperaturze pokojowej, odparowuje w próżni wytwarzanej za pomocą strumieniowej pompy wodnej, pozostałość rozpuszcza w benzenie i jeszcze raz odparowuje w próżni. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w metanolu i zadaje metanolemowym roztworem kwasu solnego. Po dodaniu acetonu krystalizuje 4,1 g 4-(9'-10'-dwyhydro-9', 10'-etano-antracen-11'-ylo-metylo)-1-(β-acetoksyetylo)-piperazyna, dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 250—254° po przekrystalizowaniu z metanolu-acetonu.

Przykład XVI, 2,6 g 11-dwumetyloaminometylo-9, 10-dwyhydro-9, 10-etano-antracenu rozpuszcza się w 30 ml benzenu i ogrzewa do temperatury 50°C. Do utworzonego roztworu wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 2,1 g estru etylowego kwasu chlorowodorowego w 15 ml benzenu i ogrzewa 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Oziębiony roztwór benzenowy przemycza się 2 n kwasem solnym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni wytworzonej za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Otrzymuje się 2,9 g 11-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-metylo-9, 10-dwyhydro-9, 10-etano-antracenu w postaci oleju. Olej ten ogrzewa się z 2,1 g wodorotlenku potasowego w 30 ml karbitolu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia, rozcieńcza 200 ml wody i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy ekstrahuje się wyczerpująco 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się stężonym amoniakiem i wytrząsa z chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 1,9 g surowego 11-metyloaminometylo-9, 10-dwyhydro-9, 10-etano-antracenu, który przeprowadza się w chlorowodorek, krystalizowany następnie z metanolu-acetonu, o temperaturze topnienia 309—311°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych etano-antracenu o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y oznaczają wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35 lub niższą grupę alkilową, Z oznacza wodór lub grupę metylową, A oznacza nierozgałęzioną lub rozgałęzioną grupę alkilową lub alkilidenową o 1—5 atomach węgla, R₁ i R₂ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową lub R₁ i R₂ razem z atomem azotu i z ewentualnie przyłączonym atomem tlenu, grupą iminową lub niższą grupą alkiloiminową, hydroksyalkiloiminową lub alkanoloalkyloiminową jako członem pierścienia oznaczają nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia przy czym R₁ i R₂ nie mogą jednocześnie oznaczać wodoru jeżeli X, Y i Z oznaczają wodór, a A — grupę metylenową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, A', R'₁ ewentualnie R'₂ mają znaczenie takie jak A, R₁ ewentualnie R₂, przy czym jednakże w co najmniej jednej z grup A', R'₁ i R'₂

związana z azotem grupa metylenowa jest zastąpiona przez grupę karbonylową, lub R'₁ oznacza niższą grupę alkoksykarbonylową, a A' i R'₂ mają znaczenie takie jak A lub R₂ lub R'₁ i R'₂ razem z atomem azotu i ewentualnie przyłączonym atomem tlenu, grupą iminową niższą grupą alkiloiminową, grupą hydroksyalkiloiminową jako członem pierścienia oznaczają nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia, redukuje się za pomocą kompleksowego wodorku metalu w organicznym rozpuszczalniku, produkt reakcji zawierający grupę hydroksyalkiloiminową w razie życzenia acyluje się w znany sposób i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym X, Y, Z, A i R₂ mają znaczenie podane w zastrz. 1, R₁ oznacza wodór, a R₂ ma znaczenie inne niż wodór wprowadza się w reakcję z nasyconym alifatycznym związkiem keto, o 1—5 atomach węgla i produkt reakcji redukuje się w tym samym lub w następnym stadium reakcji a otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza ewentualnie w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym X, Y i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1, Z' oznacza rozgałęzioną lub nierozgałęzioną resztę cyjanoalkilową, cyjanoalkilidenową, hydroksyiminooalkilową lub hydroksyiminooalkilidenową o najwyżej 5 atomach węgla lub w przypadku gdy co najmniej jeden z symboli X, Y i Z jest różny od wodoru, oznacza grupę cyjanową, w celu przeprowadzenia grupy cyjanowej w grupę aminometylową ewentualnie grupy hydroksyiminowej w grupę aminową, redukuje się zwiastem za pomocą wodorku litowoglinowego lub metalicznego sodu w organicznym rozpuszczalniku i otrzymany produkt reakcji o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 8, w którym X, Y, Z, R₁ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, R₄ oznacza resztę kwasu karboksylowego lub resztę monofunkcjonalnej pochodnej kwasu węglowego lub resztę jednopierścieniowego kwasu sulfonowego lub R₁ i R₄ razem z sąsiadującym atomem azotu reszty ftalimidowej lub z przyłączoną podstawioną przez resztę kwasową grupą iminową jako członem pierścienia, tworzą nasyconą heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia, przy czym A nie może oznaczać grupy metylenowej jeżeli X, Y, Z i R₁ oznaczają atomy wodoru, hydrolizuje się, poddaje termicznemu ewentualnie redukcijnemu rozkładowi i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

