

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200183

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 47/52



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 12 75

(21) {PV 406-77}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 12 74
(143734) Japonsko

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 07 83

[72]
Autor vynálezu

SUNAGAWA MAKOTO, SATO HIROMI, KATSUBE JUNKI a
YAMAMOTO HISAO, OSAKA [Japonsko]

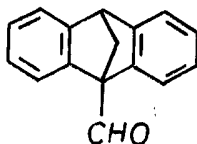
[73]
Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA [Japonsko]

(54) Způsob přípravy 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu

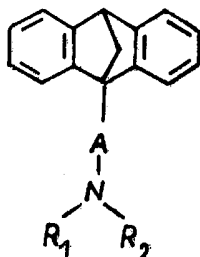
1

Vynález se týká nové organické tricyklické sloučeniny 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu vzorce I,



(I)

který je užitečný jako klíčový meziprodukt při výrobě 9-aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenových derivátů obecného vzorce II,



(II)

kde

A představuje C₁—C₄ alkylen- nebo C₃—C₄ alkenylenskupinu a každý ze symbolů

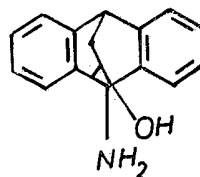
2

R₁ a R₂ představuje atom vodíku, C₁—C₄ alkyl-, C₃—C₄ alkenyl-, C₃—C₄ alkynyl-, C₃ až C₆ cykloalkyl(C₁—C₃)-alkyl-, ar(C₁—C₃)-alkyl- nebo polyhalogen(C₂—C₄)-alkylskupinu nebo

R₁ a R₂ dohromady spolu s přilehlým atomem dusíku, představují pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující dusík, který popřípadě obsahuje přídatný heteroatom

a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí. Sloučeniny obecného vzorce II vykazují různé farmakologické účinky, zejména na centrální nervovou soustavu a autonomní nervovou soustavu a jsou užitečné zejména jako léčiva tlumící podráždění, jako antidepresanty, silné trankvilizéry, antihistaminika, antiallergika atd.

Podle vynálezu se 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen (I) připravuje přemyslem 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu vzorce A.



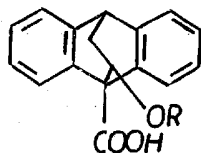
(A)

Přesmyk derivátů aminů a α -aminoalkoholů kyselinou dusitou je znám jako Demjanovův přesmyk a Tiffeneu-Demjanovův přesmyk [Organic Reactions, sv. 11, str. 157, John Wiley and Sons, Inc.]. Přesmyk tohoto typu bylo používáno ve většině publikovaných případů při reakcích spojených s rozšířením kruhu a bylo publikováno jen několik případů, kdy byl tento přesmyk aplikován na zmenšení kruhu. Přesmyk derivátu 9,10-ethanoanthracenu na 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen nebyl dosud zveřejněn a představuje proto nový způsob přípravy 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu.

Přesmyk 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu na 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se může provádět působením kyseliny dusité. Přitom se na 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen působí kyselinou dusitou nebo dusitanem kovu, jako dusitanem sodným nebo dusitanem draselným v kyselém prostředí, jako v kyselině octové, kyselině mravenčí, kyselině chlorovodíkové, kyselině bromovodíkové, kyselině sírové nebo ve směsném roztoku těchto kyselin. Reakce se může popřípadě provádět v inertním rozpouštědle, jako ve vodě, methanolu, ethanolu, acetonu, benzenu, toluenu, chloroformu, dichlorethanu, dichlormethanu, diethyletheru, ethylenglykoldimethyletheru, tetrahydrofuranu, ethylacetátu, dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu nebo jejich směsích. Teplota reakce se může v tomto případě měnit od teploty dané ledovou chladicí lázní do teploty varu reakčního systému pod zpětným chladičem.

9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vzorce II, který se takto získá, se může běžným způsobem izolovat z reakční směsi a přečistit.

Sloučenina A (tj. 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen) se může připravit ze sloučeniny obecného vzorce B,



(B)

kde

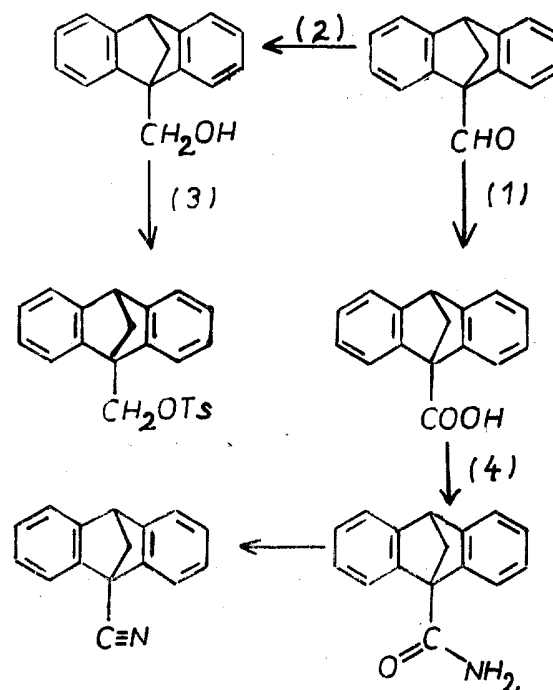
R představuje vodík nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny, jako acetyl-, benzoyl- nebo tetrahydropyranylskupinu, přesmykem, jako Curtiovou reakcí nebo Hofmanovým přesmykem a hydrolýzou. Přesmyk se může provést například obecným postupem Curtiovy reakce (Organic Reactions, sv. 3, str. 337, John Wiley and Sons, Inc.) a hydrolýza se může provést za běž-

ných podmínek hydrolýzy urethanových nebo isokyanátových derivátů.

Meziprodukty pro syntézu 9-aminoalkyl-methanoanthracenových sloučenin obecného vzorce II se mohou připravit z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu obecného vzorce II za použití běžných reakcí, jako je oxidace, redukce, hydrolýza, reakce spojená s rozšířením uhlíkového řetězce (substituce, Wittigova reakce, Reformatského reakce, Grignardova reakce) atd.

Některé typické příklady těchto konverzí jsou uvedeny dále:

Schéma I



kde

Ts představuje p-toluensulfonyloxyskupinu, tj.

1. 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se oxiduje na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylovou kyselinu působením oxidačního činidla, jako kysličníku chromového nebo kysličníku stříbrného v inertním rozpouštědle,

2. 9-hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením redukčního činidla, jako natriumborhydridu nebo lithiualuminiuhydridu v inertním rozpouštědle,

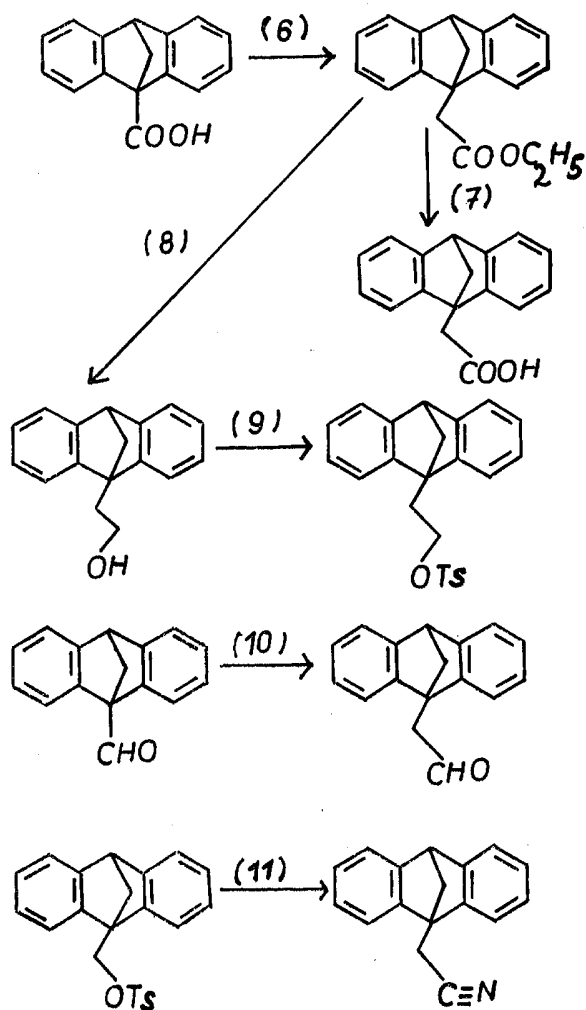
3. 9-tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z 9-hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu působením p-toluensulfonylchloridu v přítomnosti báze v inertním rozpouštědle,

4. 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylová kyselina se převede na odpovídající chlorid kyseliny reakcí s thionylchlor-

ridem, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla a chlorid kyseliny se převede na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxamid běžně prováděnou reakcí s amoniakem,

5. dehydratace 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxamidu na 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karbonitril se provádí za použití oxychloridu fosforečného, popřípadě v přítomnosti inertního rozpouštědla.

Schéma II



kde

Ts má shora uvedený význam.

6. Ethylester 9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryloctové kyseliny se získá z 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-9-karboxylové kyseliny běžným postupem Arndt-Eistery syntézy,

7. 9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryloctová kyselina se získá z odpovídajícího ethylesteru běžným postupem hydrolýzy,

8. 9-β-hydroxyethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se získá redukcí ethylesteru [9,10-dihydro-9,10-methano-9,10-methano-9-anthryl]octové kyseliny pomocí redukční-

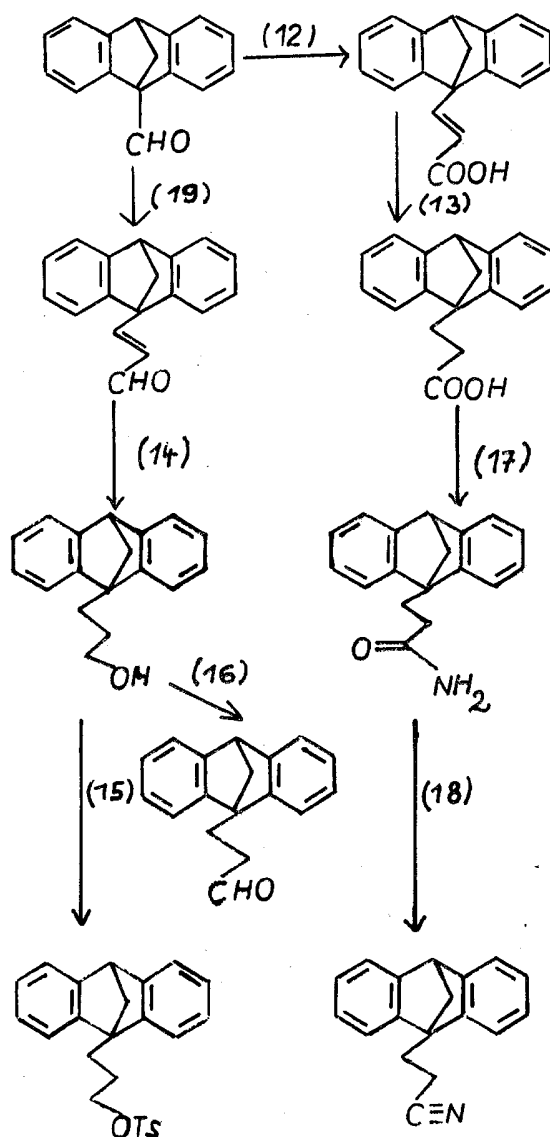
ho činidla, jako je lithiumaluminiumhydrid nebo natriumaluminiumdiethyldihydrid v inertním rozpouštědle,

9. 9-β-tosyloxyethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se získá způsobem, který je uveden shora,

10. (9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acetaldehyd se získá z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu Wittigovou reakcí s methoxymethyltrifenylfosfoniumchloridem a následující kyselou hydrolýzou,

11. (9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acetonitril se může získat z 9-tosyloxyethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu reakcí s kyanidem kovu v inertním rozpouštědle.

Schéma III



kde

Ts má shora uvedený význam,

12. β-[9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl]akrylová kyselina se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu

Wittigovou reakcí s triethylfosfonoacetátem a hydrolýzou esterové funkce,

13. β -(9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)propionová kyselina se připraví z odpovídající kyseliny akrylové běžně prováděnou hydrogenací,

14. 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z β -(9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)propionové kyseliny působením redukčního činidla jako lithiualuminiumhydridu nebo natriumaluminiumdiethylhydridu v inertním rozpouštědle,

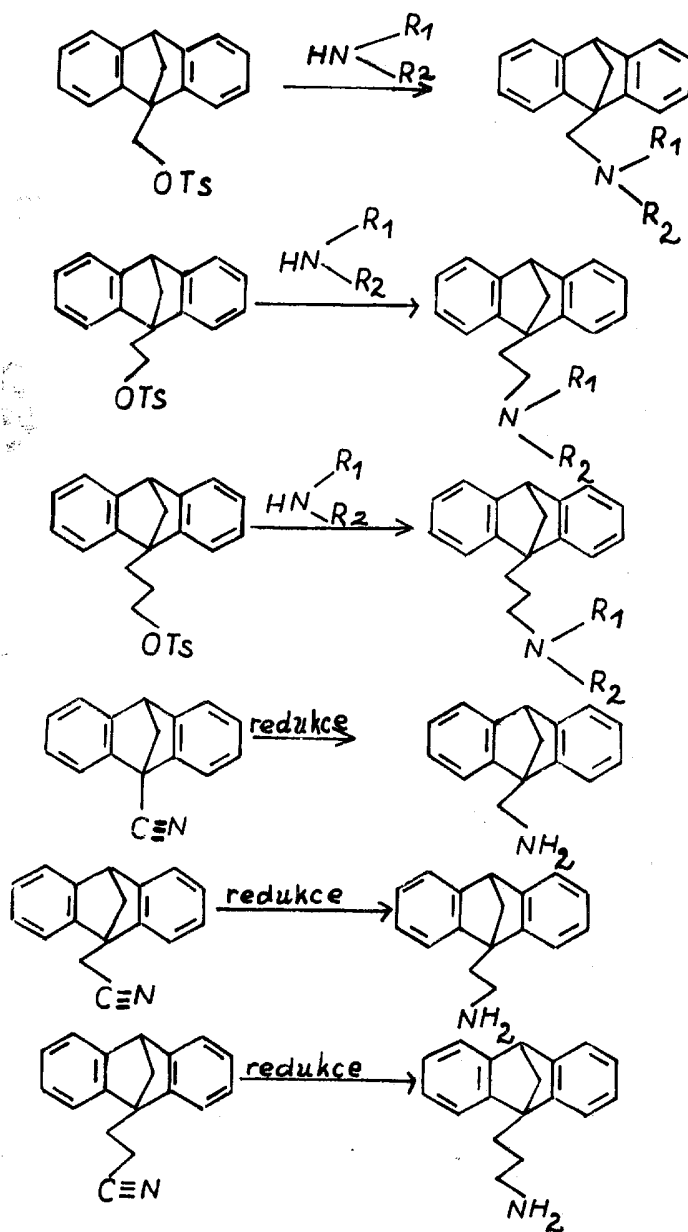
15. 9- γ -tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se připraví z odpovídajícího alkoholu shora popsáním postupem,

16. 9- γ -hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen se oxidaže na odpovídající aldehyd působením oxidačního činidla, jako komplexu kysličníku chromového s pyridinem v inertním rozpouštědle,

17. a 18. β -(9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)propionová kyselina se převede na β -(9,10-dihydro-9,10-methanoanthryl)propionitril postupem popsáním shora,

19. aldehyd kyseliny β -(9,10-dihydro-9,10-methano-9-anthryl)akrylové se připraví z 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu Wittigovou reakcí s formylmethylen-trifenylfosforanem.

Schéma IV



kde

Ts, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam.

Následující příklady slouží pouze pro ilustraci, v žádném směru však rozsah vynálezu neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu (3,0 g) v kyselině octové (250 ml) se přidá roztok dusitanu sodného (6,7 g) ve vodě (120 ml) při 2 až 5 °C a výsledná směs se 1 hodinu míchá při stejné teplotě a pak 5 hodin při teplotě 95 až 105 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získají se surové krystaly 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (2,8 g), které se překrystalují, čímž se získají bezbarvé krystaly (2,45 g) o teplotě tání 99 až 100 °C. Po dalším přečištění krystalizací se získá analyticky čistý 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen o teplotě tání 102,5 °C.

Příklad 2

K roztoku 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu (50 mg) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (2 ml) a vodě (2 ml) se přidá roztok dusitanu sodného (112 mg) ve vodě (1,0 ml) při 0 °C. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a pak 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha.

Získají se surové krystaly 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu (35 mg).

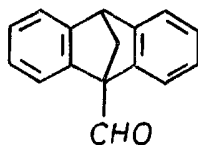
Příklad 3

Roztok 12-acetoxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-9-karboxylové kyseliny (1,0 g) v benzenu (10,0 ml) a thionylchloridu (4,0 mililitrů) se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření přebytku thionylchloridu a benzenu se získá chlorid 12-acetoxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-9-karboxylové kyseliny. Chlorid kyseliny se rozpustí v suchém acetonu (25,0 ml) a za chlazení ledem se k němu přidá roztok natriumazidu (0,63 g) ve vodě (1,3 ml). Výsledná směs se 2 hodiny míchá za chlazení ledem. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje benzenem. Benzenový extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem a pak odpaří dosucha. Získá se 9-isokyanáto-12-acetoxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen.

Isokyanátová sloučenina se rozpustí v ethanolu (12,0 ml) a 20% vodném hydroxidu sodném (12,0 ml) a výsledný roztok se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření ethanolu se reakční směs zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se krystalický 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen (0,72 g) o teplotě tání 181 až 181,5 °C. Překrystalováním z benzenu se získají analyticky čisté krystaly 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenu o teplotě tání 183,5 stupňů Celsia.

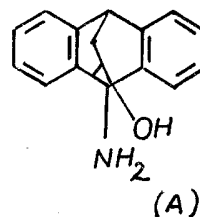
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenu vzorce I,



(I)

vyznačený tím, že se na 9-amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen vzorce A



(A)

působí kyselinou dusitou nebo dusitanem kovu v kyselém prostředí.