

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88966

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.02.72 (P. 153605)

Pierwszeństwo: 23.02.71 dla zastrz. nr 1-4 Szwajcaria,
17.01.72 dla zastrz. nr 5-8 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07c 87/24

Int. Cl.²
C07C 87/24

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenyl)-9, 10-dwuwodoro-9, 10-etanoantracenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 9-(3-amino-1-propenyl)-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym symbole R_1 , R_2 i R_3 oznaczają niższe rodniki alkilowe lub atomy wodoru, przy czym korzystnie co najwyżej jeden z tych symboli ma inne znaczenie niż atom wodoru, a R_4 oznacza atom wodoru, lub R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają niższe rodniki alkilowe, grupy hydroksylowe, aminoalkilowe, rodniki alkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkilowe i/lub cykloalkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkiloalkilowe i/lub cykloalkeniloalkilowe, albo razem z atomem azotu tworzą grupę 1-azacykloalkilową lub 1-azacykloalkenylową, zawierającą 4-8 członów w pierścieniu i ewentualnie podstawioną grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, albo grupę 1-azaoksacykloalkilową, 1-azatiacykloalkilową lub 1-azaazacykloalkilową, w której heteroatomy są przedzielone co najmniej dwoma atomami węgla i która jest ewentualnie podstawiona grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, n i m oznaczają liczby całkowite 1-4, przy czym korzystnie n i m jest co najwyżej równe 3, symbole R_1 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe, alkenyloksylowe i/lub alkanolowe, grupy trójklorometylowe lub atomy chlorowca, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, atom chlorowca lub wodoru, a Ae oznacza ewentualnie podstawiony w położeniu -1 i/lub -2 niższą grupą alkilową lub

2

niepodstawiony rodnik 1,2-etylenowy. Do niższych rodników alkilowych zaliczają się rodniki zawierające co najwyżej 7 atomów węgla, a przede wszystkim 1-4 atomów węgla, takie jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy oraz proste i rozgałęzione, związane w dowolnym położeniu rodniki butylowe, pentylowe, heksylowe i heptylowe.

Niższy rodnik hydroksyalkilowy stanowi na przykład grupa 2-hydroksyetylowa lub 3-hydroksypropylowa.

Do rodników alkenylowych zaliczają się rodniki o co najwyżej 7 atomach węgla, takie jak rodnik alilowy lub metyloalilowy.

Niższymi rodnikami cykloalkilowymi i cykloalkenylowymi są także rodniki, jak rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, cyklopropylowy, cyklopentenylowy i cykloheksenylowy.

Chlorowiec oznacza fluor, brom, jod, a zwłaszcza chlor. Grupę alkoksylową lub alkenyloksylową stanowi korzystnie grupa metoksylowa, etoksylowa, aliloksylowa lub metylenodwuoksylowa. Grupami alkilotio są zwłaszcza grupy metylotio lub etylotio. Jako rodniki alkanolowe należy przede wszystkim podać rodnik acetylowy, propionylowy i butyrylowy.

Podstawienie w położeniach 1-8 może być wielokrotne, korzystnie dwukrotne, a zwłaszcza jednokrotne. Korzystnymi położeniami podstawnika R_1 są położenia: -3 a szczególnie -2.

Podstawnik -NR₁R₂ stanowi przede wszystkim niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, taką jak grupa mono- lub dwupropylaminowa, albo korzystnie grupa mo-

no- lub dwuetyloaminowa, a przede wszystkim grupa dwumetyloaminowa lub szczególnie grupa monometyloaminowa, albo grupa N-metylo-N-etyloaminowa, grupę cykloalkiloaminową, taką jak grupa cyklopropyloaminowa, cyklobutyloaminowa, cyklopentyloaminowa, lub cykloheksyloaminowa, albo ewentualnie podstawioną przy atomie węgla niższym rodnikiem alkilowym i/lub zawierającą w pierścieniu jedno wiązanie β -nienasycone grupę pirolidynową lub piperidynową, albo ewentualnie podstawioną przy atomie węgla niższym rodnikiem alkilowym grupę piperazynową, niższą N'-alkilopiperazynową, taką jak N'-metylopiperazynową, lub niższą N'-(hydroksyalkilo)-piperazynową, taką jak N'-(β -hydroksyetylo)-piperazynową, tiomorfolinową lub morfolinową. Określenie „podstawiona przy atomie węgla niższym rodnikiem alkilowym” oznacza w treści opisu, że stosowny rodnik jest przy atomach węgla podstawiony niższymi rodnikami alkilowymi, takimi jak omówione wyżej, a zwłaszcza rodnikami alkilowymi o 1–3 atomach węgla.

Podwójne wiązanie rodnika 1-propenylowego może występować albo w konfiguracji E/Z, albo korzystnie w konfiguracji Z.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie psychotropowe, na przykład przeciwdepresyjne. I tak wykazują one znakomite działanie antagonistyczne wobec rezerpiny, co można wykazać w próbach na zwierzętach, na przykład w próbie oddziaływania leku (drug interaction test) na szczurach przy dootrzewnowej dawce 20–50 mg/kg lub w próbie szpary powiek na szczurach przy dootrzewnowej dawce 15–50 mg/kg. Nowe związki mogą zatem znaleźć zastosowanie jako środki psychotropowe, a zwłaszcza przeciwdepresyjne. Mogą one być także stosowane jako dodatki do pasz dla zwierząt, ponieważ powodują lepsze wykorzystanie pokarmu i przybór wagowy tych zwierząt. Nowe związki mogą także służyć jako produkty pośrednie do wytwarzania innych cennych, przede wszystkim farmakologicznie czynnych związków. I tak na przykład można wytwarzać znane z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3399201 9- (aminopropylo) -9, 10- dwuwodoro- (9, 10-etanoantraceny, uwadarniając katalitycznie w nowych związkach alifatyczne wiązanie podwójne.

Wyróżniającymi się są związki o wzorze 1, w którym ugrupowanie -NR₂ oznacza grupę aminową podstawioną przez rodniki alkilowe, grupy hydroksylowe, aminoalkilowe lub alkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkilowe i/lub cykloalkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkiloalkilowe i/lub cykloalkeniloalkilowe, lub oznacza grupę 1-azacykloalkilową lub 1-azacykloalkenylową, zawierającą 4–8 członów w pierścieniu i ewentualnie podstawioną grupami hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, albo grupę 1-azaoxacykloalkilową, 1-azatiacykloalkilową lub 1-azaazacykloalkilową, w której heteroatomy są przedzielone co najmniej dwoma atomami węgla i która jest ewentualnie podstawiona grupami hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi.

Szczególnie cennymi są związki o wzorze 1, w którym ugrupowanie -NR₂ oznacza niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, niższą grupę hydroksyalkiloaminową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym przy atomie węgla grupę 1-azacykloalkilową o 5–7 członach w pierścieniu lub grupę cykloalkiloaminową o 3–7

członach w pierścieniu, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym przy atomie węgla grupę morfolinową, tiomorfolinową, niższą N'-alkilopiperazynową lub niższą N'-(hydroksyalkilo)-piperazynową, R_A oznacza niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, grupy trójfluorometylowe lub korzystnie atomy chlorowca, takie jak atomy bromu lub zwłaszcza chloru, a R₁₀ oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub przede wszystkim atom wodoru.

Wyróżnić należy przede wszystkim związki o wzorze 2, w którym R₁ zajmuje korzystnie położenie -2 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową, grupę trójfluorometylową, atom bromu, a zwłaszcza chloru i przede wszystkim wodoru, ugrupowanie -NR₂ oznacza grupę aminową jednopodstawioną rodnikiem cykloalkilowym o 3–7 atomach węgla lub jedno-, lub dwupodstawioną rodnikiem alkilowym o 1–6 atomach węgla, albo oznacza ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym przy atomie węgla grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową, N'-metylopiperazynową, N'-etylopiperazynową lub N'-(β -hydroksyetylo)-piperazynową.

O szczególnym znaczeniu są te związki o wzorze 2, w którym R₁ zajmuje położenie -2, a ugrupowanie NR₂ oznacza niższą grupę jedno- lub dwualkiloaminową, przy czym niższy rodnik alkilowy zawiera 1–4 atomów węgla.

Cenne są zwłaszcza związki o wzorze 3, w którym R₁ oznacza grupę metoksylową, grupę trójfluorometylową lub korzystnie atom chloru, a przede wszystkim wodoru, a ugrupowanie -NR₂ oznacza grupę dwuetyloaminową lub jednoetyloaminową, a przede wszystkim dwumetyloaminową, a zwłaszcza jednometyloaminową, przy czym szczególnie cennym związkiem jest 9-(3-metyloamino-1-propenyl)-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen, który w próbie oddziaływania leku (drug interaction test) na myszach w dawce 40 mg/kg wykazuje wyraźne działanie antagonistyczne wobec rezerpiny.

Szczególnie wyróżniającymi się są związki o wzorze 1, 2 i 3, w których R_A, R_B, R_C, R_D, R_E, R_F, R_G, R_H, R_I, R_J, R_K, R_L, R_M, R_N, R_O, R_P, R_Q, R_R, R_S, R_T, R_U, R_V, R_W, R_X, R_Y, R_Z, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆, R₅₇, R₅₈, R₅₉, R₆₀, R₆₁, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁, R₇₂, R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆, R₇₇, R₇₈, R₇₉, R₈₀, R₈₁, R₈₂, R₈₃, R₈₄, R₈₅, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₀, R₉₁, R₉₂, R₉₃, R₉₄, R₉₅, R₉₆, R₉₇, R₉₈, R₉₉, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆, R₁₀₇, R₁₀₈, R₁₀₉, R₁₁₀, R₁₁₁, R₁₁₂, R₁₁₃, R₁₁₄, R₁₁₅, R₁₁₆, R₁₁₇, R₁₁₈, R₁₁₉, R₁₂₀, R₁₂₁, R₁₂₂, R₁₂₃, R₁₂₄, R₁₂₅, R₁₂₆, R₁₂₇, R₁₂₈, R₁₂₉, R₁₃₀, R₁₃₁, R₁₃₂, R₁₃₃, R₁₃₄, R₁₃₅, R₁₃₆, R₁₃₇, R₁₃₈, R₁₃₉, R₁₄₀, R₁₄₁, R₁₄₂, R₁₄₃, R₁₄₄, R₁₄₅, R₁₄₆, R₁₄₇, R₁₄₈, R₁₄₉, R₁₅₀, R₁₅₁, R₁₅₂, R₁₅₃, R₁₅₄, R₁₅₅, R₁₅₆, R₁₅₇, R₁₅₈, R₁₅₉, R₁₆₀, R₁₆₁, R₁₆₂, R₁₆₃, R₁₆₄, R₁₆₅, R₁₆₆, R₁₆₇, R₁₆₈, R₁₆₉, R₁₇₀, R₁₇₁, R₁₇₂, R₁₇₃, R₁₇₄, R₁₇₅, R₁₇₆, R₁₇₇, R₁₇₈, R₁₇₉, R₁₈₀, R₁₈₁, R₁₈₂, R₁₈₃, R₁₈₄, R₁₈₅, R₁₈₆, R₁₈₇, R₁₈₈, R₁₈₉, R₁₉₀, R₁₉₁, R₁₉₂, R₁₉₃, R₁₉₄, R₁₉₅, R₁₉₆, R₁₉₇, R₁₉₈, R₁₉₉, R₂₀₀, R₂₀₁, R₂₀₂, R₂₀₃, R₂₀₄, R₂₀₅, R₂₀₆, R₂₀₇, R₂₀₈, R₂₀₉, R₂₁₀, R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅, R₂₁₆, R₂₁₇, R₂₁₈, R₂₁₉, R₂₂₀, R₂₂₁, R₂₂₂, R₂₂₃, R₂₂₄, R₂₂₅, R₂₂₆, R₂₂₇, R₂₂₈, R₂₂₉, R₂₃₀, R₂₃₁, R₂₃₂, R₂₃₃, R₂₃₄, R₂₃₅, R₂₃₆, R₂₃₇, R₂₃₈, R₂₃₉, R₂₄₀, R₂₄₁, R₂₄₂, R₂₄₃, R₂₄₄, R₂₄₅, R₂₄₆, R₂₄₇, R₂₄₈, R₂₄₉, R₂₅₀, R₂₅₁, R₂₅₂, R₂₅₃, R₂₅₄, R₂₅₅, R₂₅₆, R₂₅₇, R₂₅₈, R₂₅₉, R₂₆₀, R₂₆₁, R₂₆₂, R₂₆₃, R₂₆₄, R₂₆₅, R₂₆₆, R₂₆₇, R₂₆₈, R₂₆₉, R₂₇₀, R₂₇₁, R₂₇₂, R₂₇₃, R₂₇₄, R₂₇₅, R₂₇₆, R₂₇₇, R₂₇₈, R₂₇₉, R₂₈₀, R₂₈₁, R₂₈₂, R₂₈₃, R₂₈₄, R₂₈₅, R₂₈₆, R₂₈₇, R₂₈₈, R₂₈₉, R₂₉₀, R₂₉₁, R₂₉₂, R₂₉₃, R₂₉₄, R₂₉₅, R₂₉₆, R₂₉₇, R₂₉₈, R₂₉₉, R₃₀₀, R₃₀₁, R₃₀₂, R₃₀₃, R₃₀₄, R₃₀₅, R₃₀₆, R₃₀₇, R₃₀₈, R₃₀₉, R₃₁₀, R₃₁₁, R₃₁₂, R₃₁₃, R₃₁₄, R₃₁₅, R₃₁₆, R₃₁₇, R₃₁₈, R₃₁₉, R₃₂₀, R₃₂₁, R₃₂₂, R₃₂₃, R₃₂₄, R₃₂₅, R₃₂₆, R₃₂₇, R₃₂₈, R₃₂₉, R₃₃₀, R₃₃₁, R₃₃₂, R₃₃₃, R₃₃₄, R₃₃₅, R₃₃₆, R₃₃₇, R₃₃₈, R₃₃₉, R₃₄₀, R₃₄₁, R₃₄₂, R₃₄₃, R₃₄₄, R₃₄₅, R₃₄₆, R₃₄₇, R₃₄₈, R₃₄₉, R₃₅₀, R₃₅₁, R₃₅₂, R₃₅₃, R₃₅₄, R₃₅₅, R₃₅₆, R₃₅₇, R₃₅₈, R₃₅₉, R₃₆₀, R₃₆₁, R₃₆₂, R₃₆₃, R₃₆₄, R₃₆₅, R₃₆₆, R₃₆₇, R₃₆₈, R₃₆₉, R₃₇₀, R₃₇₁, R₃₇₂, R₃₇₃, R₃₇₄, R₃₇₅, R₃₇₆, R₃₇₇, R₃₇₈, R₃₇₉, R₃₈₀, R₃₈₁, R₃₈₂, R₃₈₃, R₃₈₄, R₃₈₅, R₃₈₆, R₃₈₇, R₃₈₈, R₃₈₉, R₃₉₀, R₃₉₁, R₃₉₂, R₃₉₃, R₃₉₄, R₃₉₅, R₃₉₆, R₃₉₇, R₃₉₈, R₃₉₉, R₄₀₀, R₄₀₁, R₄₀₂, R₄₀₃, R₄₀₄, R₄₀₅, R₄₀₆, R₄₀₇, R₄₀₈, R₄₀₉, R₄₁₀, R₄₁₁, R₄₁₂, R₄₁₃, R₄₁₄, R₄₁₅, R₄₁₆, R₄₁₇, R₄₁₈, R₄₁₉, R₄₂₀, R₄₂₁, R₄₂₂, R₄₂₃, R₄₂₄, R₄₂₅, R₄₂₆, R₄₂₇, R₄₂₈, R₄₂₉, R₄₃₀, R₄₃₁, R₄₃₂, R₄₃₃, R₄₃₄, R₄₃₅, R₄₃₆, R₄₃₇, R₄₃₈, R₄₃₉, R₄₄₀, R₄₄₁, R₄₄₂, R₄₄₃, R₄₄₄, R₄₄₅, R₄₄₆, R₄₄₇, R₄₄₈, R₄₄₉, R₄₅₀, R₄₅₁, R₄₅₂, R₄₅₃, R₄₅₄, R₄₅₅, R₄₅₆, R₄₅₇, R₄₅₈, R₄₅₉, R₄₆₀, R₄₆₁, R₄₆₂, R₄₆₃, R₄₆₄, R₄₆₅, R₄₆₆, R₄₆₇, R₄₆₈, R₄₆₉, R₄₇₀, R₄₇₁, R₄₇₂, R₄₇₃, R₄₇₄, R₄₇₅, R₄₇₆, R₄₇₇, R₄₇₈, R₄₇₉, R₄₈₀, R₄₈₁, R₄₈₂, R₄₈₃, R₄₈₄, R₄₈₅, R₄₈₆, R₄₈₇, R₄₈₈, R₄₈₉, R₄₉₀, R₄₉₁, R₄₉₂, R₄₉₃, R₄₉₄, R₄₉₅, R₄₉₆, R₄₉₇, R₄₉₈, R₄₉₉, R₅₀₀, R₅₀₁, R₅₀₂, R₅₀₃, R₅₀₄, R₅₀₅, R₅₀₆, R₅₀₇, R₅₀₈, R₅₀₉, R₅₁₀, R₅₁₁, R₅₁₂, R₅₁₃, R₅₁₄, R₅₁₅, R₅₁₆, R₅₁₇, R₅₁₈, R₅₁₉, R₅₂₀, R₅₂₁, R₅₂₂, R₅₂₃, R₅₂₄, R₅₂₅, R₅₂₆, R₅₂₇, R₅₂₈, R₅₂₉, R₅₃₀, R₅₃₁, R₅₃₂, R₅₃₃, R₅₃₄, R₅₃₅, R₅₃₆, R₅₃₇, R₅₃₈, R₅₃₉, R₅₄₀, R₅₄₁, R₅₄₂, R₅₄₃, R₅₄₄, R₅₄₅, R₅₄₆, R₅₄₇, R₅₄₈, R₅₄₉, R₅₅₀, R₅₅₁, R₅₅₂, R₅₅₃, R₅₅₄, R₅₅₅, R₅₅₆, R₅₅₇, R₅₅₈, R₅₅₉, R₅₆₀, R₅₆₁, R₅₆₂, R₅₆₃, R₅₆₄, R₅₆₅, R₅₆₆, R₅₆₇, R₅₆₈, R₅₆₉, R₅₇₀, R₅₇₁, R₅₇₂, R₅₇₃, R₅₇₄, R₅₇₅, R₅₇₆, R₅₇₇, R₅₇₈, R₅₇₉, R₅₈₀, R₅₈₁, R₅₈₂, R₅₈₃, R₅₈₄, R₅₈₅, R₅₈₆, R₅₈₇, R₅₈₈, R₅₈₉, R₅₉₀, R₅₉₁, R₅₉₂, R₅₉₃, R₅₉₄, R₅₉₅, R₅₉₆, R₅₉₇, R₅₉₈, R₅₉₉, R₆₀₀, R₆₀₁, R₆₀₂, R₆₀₃, R₆₀₄, R₆₀₅, R₆₀₆, R₆₀₇, R₆₀₈, R₆₀₉, R₆₁₀, R₆₁₁, R₆₁₂, R₆₁₃, R₆₁₄, R₆₁₅, R₆₁₆, R₆₁₇, R₆₁₈, R₆₁₉, R₆₂₀, R₆₂₁, R₆₂₂, R₆₂₃, R₆₂₄, R₆₂₅, R₆₂₆, R₆₂₇, R₆₂₈, R₆₂₉, R₆₃₀, R₆₃₁, R₆₃₂, R₆₃₃, R₆₃₄, R₆₃₅, R₆₃₆, R₆₃₇, R₆₃₈, R₆₃₉, R₆₄₀, R₆₄₁, R₆₄₂, R₆₄₃, R₆₄₄, R₆₄₅, R₆₄₆, R₆₄₇, R₆₄₈, R₆₄₉, R₆₅₀, R₆₅₁, R₆₅₂, R₆₅₃, R₆₅₄, R₆₅₅, R₆₅₆, R₆₅₇, R₆₅₈, R₆₅₉, R₆₆₀, R₆₆₁, R₆₆₂, R₆₆₃, R₆₆₄, R₆₆₅, R₆₆₆, R₆₆₇, R₆₆₈, R₆₆₉, R₆₇₀, R₆₇₁, R₆₇₂, R₆₇₃, R₆₇₄, R₆₇₅, R₆₇₆, R₆₇₇, R₆₇₈, R₆₇₉, R₆₈₀, R₆₈₁, R₆₈₂, R₆₈₃, R₆₈₄, R₆₈₅, R₆₈₆, R₆₈₇, R₆₈₈, R₆₈₉, R₆₉₀, R₆₉₁, R₆₉₂, R₆₉₃, R₆₉₄, R₆₉₅, R₆₉₆, R₆₉₇, R₆₉₈, R₆₉₉, R₇₀₀, R₇₀₁, R₇₀₂, R₇₀₃, R₇₀₄, R₇₀₅, R₇₀₆, R₇₀₇, R₇₀₈, R₇₀₉, R₇₁₀, R₇₁₁, R₇₁₂, R₇₁₃, R₇₁₄, R₇₁₅, R₇₁₆, R₇₁₇, R₇₁₈, R₇₁₉, R₇₂₀, R₇₂₁, R₇₂₂, R₇₂₃, R₇₂₄, R₇₂₅, R₇₂₆, R₇₂₇, R₇₂₈, R₇₂₉, R₇₃₀, R₇₃₁, R₇₃₂, R₇₃₃, R₇₃₄, R₇₃₅, R₇₃₆, R₇₃₇, R₇₃₈, R₇₃₉, R₇₄₀, R₇₄₁, R₇₄₂, R₇₄₃, R₇₄₄, R₇₄₅, R₇₄₆, R₇₄₇, R₇₄₈, R₇₄₉, R₇₅₀, R₇₅₁, R₇₅₂, R₇₅₃, R₇₅₄, R₇₅₅, R₇₅₆, R₇₅₇, R₇₅₈, R₇₅₉, R₇₆₀, R₇₆₁, R₇₆₂, R₇₆₃, R₇₆₄, R₇₆₅, R₇₆₆, R₇₆₇, R₇₆₈, R₇₆₉, R₇₇₀, R₇₇₁, R₇₇₂, R₇₇₃, R₇₇₄, R₇₇₅, R₇₇₆, R₇₇₇, R₇₇₈, R₇₇₉, R₇₈₀, R₇₈₁, R₇₈₂, R₇₈₃, R₇₈₄, R₇₈₅, R₇₈₆, R₇₈₇, R₇₈₈, R₇₈₉, R₇₉₀, R₇₉₁, R₇₉₂, R₇₉₃, R₇₉₄, R₇₉₅, R₇₉₆, R₇₉₇, R₇₉₈, R₇₉₉, R₈₀₀, R₈₀₁, R₈₀₂, R₈₀₃, R₈₀₄, R₈₀₅, R₈₀₆, R₈₀₇, R₈₀₈, R₈₀₉, R₈₁₀, R₈₁₁, R₈₁₂, R₈₁₃, R₈₁₄, R₈₁₅, R₈₁₆, R₈₁₇, R₈₁₈, R₈₁₉, R₈₂₀, R₈₂₁, R₈₂₂, R₈₂₃, R₈₂₄, R₈₂₅, R₈₂₆, R₈₂₇, R₈₂₈, R₈₂₉, R₈₃₀, R₈₃₁, R₈₃₂, R₈₃₃, R₈₃₄, R₈₃₅, R₈₃₆, R₈₃₇, R₈₃₈, R₈₃₉, R₈₄₀, R₈₄₁, R₈₄₂, R₈₄₃, R₈₄₄, R₈₄₅, R₈₄₆, R₈₄₇, R₈₄₈, R₈₄₉, R₈₅₀, R₈₅₁, R₈₅₂, R₈₅₃, R₈₅₄, R₈₅₅, R₈₅₆, R₈₅₇, R₈₅₈, R₈₅₉, R₈₆₀, R₈₆₁, R₈₆₂, R₈₆₃, R₈₆₄, R₈₆₅, R₈₆₆, R₈₆₇, R₈₆₈, R₈₆₉, R₈₇₀, R₈₇₁, R₈₇₂, R₈₇₃, R₈₇₄, R₈₇₅, R₈₇₆, R₈₇₇, R₈₇₈, R₈₇₉, R₈₈₀, R₈₈₁, R₈₈₂, R₈₈₃, R₈₈₄, R₈₈₅, R₈₈₆, R₈₈₇, R₈₈₈, R₈₈₉, R₈₉₀, R₈₉₁, R₈₉₂, R₈₉₃, R₈₉₄, R₈₉₅, R₈₉₆, R₈₉₇, R₈₉₈, R₈₉₉, R₉₀₀, R₉₀₁, R₉₀₂, R₉₀₃, R₉₀₄, R₉₀₅, R₉₀₆, R₉₀₇, R₉₀₈, R₉₀₉, R₉₁₀, R₉₁₁, R₉₁₂, R₉₁₃, R₉₁₄, R₉₁₅, R₉₁₆, R₉₁₇, R₉₁₈, R₉₁₉, R₉₂₀, R₉₂₁, R₉₂₂, R₉₂₃, R₉₂₄, R₉₂₅, R₉₂₆, R₉₂₇, R₉₂₈, R₉₂₉, R₉₃₀, R₉₃₁, R₉₃₂, R₉₃₃, R₉₃₄, R₉₃₅, R₉₃₆, R₉₃₇, R₉₃₈, R₉₃₉, R₉₄₀, R₉₄₁, R₉₄₂, R₉₄₃, R₉₄₄, R₉₄₅, R₉₄₆, R₉₄₇, R₉₄₈, R₉₄₉, R₉₅₀, R₉₅₁, R₉₅₂, R₉₅₃, R₉₅₄, R₉₅₅, R₉₅₆, R₉₅₇, R₉₅₈, R₉₅₉, R₉₆₀, R₉₆₁, R₉₆₂, R₉₆₃, R₉₆₄, R₉₆₅, R₉₆₆, R₉₆₇, R₉₆₈, R₉₆₉, R₉₇₀, R₉₇₁, R₉₇₂, R₉₇₃, R₉₇₄, R₉₇₅, R₉₇₆, R₉₇₇, R₉₇₈, R₉₇₉, R₉₈₀, R₉₈₁, R₉₈₂, R₉₈₃, R₉₈₄, R₉₈₅, R₉₈₆, R₉₈₇, R₉₈₈, R₉₈₉, R₉₉₀, R₉₉₁, R₉₉₂, R₉₉₃, R₉₉₄, R₉₉₅, R₉₉₆, R₉₉₇, R₉₉₈, R₉₉₉, R₁₀₀₀, R₁₀₀₁, R₁₀₀₂, R₁₀₀₃, R₁₀₀₄, R₁₀₀₅, R₁₀₀₆, R₁₀₀₇, R₁₀₀₈, R₁₀₀₉, R₁₀₁₀, R₁₀₁₁, R₁₀₁₂, R₁₀₁₃, R₁₀₁₄, R

kład omówionymi wyżej, albo atomami chlorowca, na przykład atomami chloru lub bromu, kwas benzenosulfonowy, stanowiący na przykład kwas p-toluenosulfonowy lub p-bromobenzenosulfonowy, albo niższym kwasem alkanosulfonowym, takim jak kwas metanosulfonowy.

β -hydroksyalkiloaminy o wzorze 1 można też otrzymywać na przykład na drodze reakcji związków o wzorze 4, w którym X, oznacza grupę -NH₂ lub -NHR₁, z ewentualnie odpowiednio podstawionym tlenkiem etylenu.

Reakcje prowadzi się w znany sposób, korzystnie w obecności rozpuszczalnika i ewentualnie w obecności środka kondensacyjnego, na przykład zasadowego środka kondensacyjnego, korzystnie w podwyższonej temperaturze i ewentualnie w zamkniętym naczyniu pod ciśnieniem. Zasadowym środkiem kondensacyjnym jest na przykład wodorotlenek metalu alkalicznego lub węglan metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodowy lub węglan potasowy, albo trzeciorzędowa amina, na przykład trójetyloamina lub pirydyna. Zamiast drugorzędowej aminy można stosować także środek ją uwalniający, na przykład symetrycznie dwupodstawiony mocznik. W tym przypadku reakcję prowadzi się celowo wobec ogrzewania i ewentualnie dodawania obojętnego rozcieńczalnika, na przykład eteru dwufenylowego lub piasku.

W otrzymanych związkach można w zakresie definicji produktu końcowego wprowadzać, przekształcać lub odszczepiać podstawniki.

I tak na przykład można otrzymane aminy drugorzędowe przekształcać w trzeciorzędowe aminy, to znaczy w otrzymanych N-jednopodstawionych związkach o wzorze 1 lub w N'-niepodstawionych grupach piperazynowych można wprowadzać podstawniki, takie jak omówione wyżej.

W otrzymanych związkach, które przy aromatycznych pierścieniach szkieletu antracenowego zawierają podstawniki, można te podstawniki przekształcać lub odszczepiać.

W otrzymanych związkach, zawierających grupy hydroksylowe lub merkaptu, można te grupy eteryfikować. Eteryfikacja ta zachodzi w znany sposób, na przykład na drodze reakcji z reaktywnymi estrami alkonolu, korzystnie w obecności mocnej zasady.

Wynalazek obejmuje także te postaci wykonania sposobu, w których jako substrat stosuje się związek otrzymany jako produkt pośredni w dowolnym etapie sposobu i przeprowadza się brakujące etapy sposobu albo sposób przerywa się na dowolnym etapie, albo substrat wytwarza się w warunkach reakcji lub ewentualnie stosuje go w postaci soli i/lub racematu lub optycznie czynnych antypodów.

Omówione reakcje przeprowadza się w znany sposób w obecności lub nieobecności rozcieńczalników, środków kondensacyjnych i/lub środków katalitycznych, w obniżonej, pokojowej lub podwyższonej temperaturze, ewentualnie w zamkniętym naczyniu.

W zależności od warunków prowadzenia sposobu i substratów otrzymuje się produkty końcowe w wolnej postaci lub ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, objętych sposobem według wynalazku. Sole addycyjne z kwasami, wywodzące się z tych nowych związków, można w znany sposób przekształcać w wolne związki, na przykład za pomocą środków zasadowych, takich jak alkalia lub jonity. Nadto otrzymane wolne związki mogą tworzyć sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. W celu wytworzenia soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do tworzenia

farmakologicznie dopuszczalnych soli. Do takich kwasów zalicza się na przykład kwas chlorowocowodorowy, kwasy siarkowe, fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, lub sulfanilowy, nadto metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Te lub inne sole nowych związków, takie jak na przykład pikryniany, można też wykorzystać do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, polegającego na tym, że wolne zasady przeprowadza się w sole, te zaś oddziela się a z tych soli uwalnia się z powrotem zasady. Wobec ścisłych zależności między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli, zarówno uprzednio jak i w dalszej części opisu należy pod pojęciem wolnych związków rozumieć ewentualnie też odpowiednie sole.

Zależnie od doboru substratów i sposobu postępowania mogą nowe związki, jeżeli zawierają one przynajmniej jeden asymetryczny atom węgla, występować w postaci racematów lub enancjomerów.

Otrzymane racematy można rozdzielać w znany sposób, na przykład na drodze przekrystalizowania z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub na drodze reakcji z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozszczepiania tak otrzymanych soli na przykład na podstawie różnic w ich rozpuszczalności, na diastereoizomery, a następnie uwolnienia antypodów optycznych na drodze działania odpowiednimi środkami. Powszechnie stosowanymi są zwłaszcza kwasy optycznie czynne takie, jak odmiany D i L kwasu winowego, dwu-o-toluilowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystnie wyodrębnia się enancjomer aktywniejszy.

W celu przeprowadzenia reakcji w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substraty, które prowadzą do otrzymania przykładowo omówionych we wstępie opisu lub szczególnie wyróżniających się produktów końcowych.

Niektóre substraty są związkami nowymi a inne znanymi. Nowe substraty można otrzymać sposobami nowymi lub analogicznymi do znanych. Otrzymywanie nowych substratów omówiono w opisie wynalazku.

Stosowane jako szczególnie dogodny substrat 9-/3-X₁-E/-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantraceny, w których X₁ oznacza reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową, można otrzymać w sposób omówiony następnie.

9-/3-hydroksy-E/-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen, który przykładowo można otrzymać z odpowiedniego aldehydu na drodze redukcji na przykład za pomocą borowodoru sodowego. Zabezpiecza się na przykład tworząc odpowiedni eter czterowodoropiranylowy, następnie wiązanie podwójne łańcucha bocznego utlenia się do odpowiedniej grupy epoksydowej a tę na drodze reakcji z dwufenylolitem i następnego metylowania jodkiem metylu przeprowadza się w odpowiednią betainę, którą można na drodze ogrzewania przekształcić w odpowiedni 9-/3-X₁-Z/-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen, w którym X₁ oznacza grupę 2-czterowodo-

ropiranyloksylową. Alkoholową grupę zabezpieczającą usuwa się następnie, a wolną grupę hydroksylową przekształca się w grupę reaktywnego estru, takiego jak metanosulfonian.

Nowe związki można na przykład stosować w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki w postaci wolnej lub ewentualnie w postaci ich soli, zwłaszcza soli dopuszczalnych farmakologicznie, w mieszaninie ze stałymi lub ciekłymi, organicznymi lub nieorganicznymi, odpowiednimi do podawania dojelitowego lub pozajelitowego nośnikami farmaceutycznymi. W celu sporządzenia takich preparatów można stosować takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, a zalicza się do nich na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazeliny lub inne znane nośniki farmaceutyczne. Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, lub w ciekłej postaci jako roztwory (na przykład jako eliksiry lub syropy), zawiesiny lub emulsje. Są one ewentualnie wyjaławiane i/lub zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, współrozpuszczalniki, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Mogą one zawierać też i inne cenne substancje farmakologicznie czynne. Preparaty farmaceutyczne sporządza się w znany sposób.

Nowe związki można stosować także w weterynarii, na przykład w jednej z wyżej omówionych postaci albo w postaci pasz lub dodatku do pasz. Stosuje się wówczas na przykład znane rozrzedzalniki i rozceńczalniki lub paszę.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2,8 g 9-/3-chloro-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen ogrzewa się w ciągu 15 godzin w temperaturze 100° w 10 g świeżo przedestylowanej N-metylopiperazyny. Następnie całość odparowuje się i w ciągu 2 godzin odgazowuje w temperaturze 100° w warunkach wysokiej próżni. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 250 ml kwasu metanosulfonowego, warstwę wodną dwukrotnie ekstrahuje się toluenem, miesza w ciągu 10 minut w temperaturze 20° z 1 g węgla kostnego i przesącza przez warstwę ziemi okrzemkowej (Hyflo). Roztwór w kwasie metanosulfonowym silnie alkalizuje się 3 n ługiem sodowym i trzykrotnie ekstrahuje przy użyciu za każdym razem 300 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości toluenu i chromatografuje na 160 g tlenku glinu (o aktywności II, obojętny). Jako eluent stosuje się 3 litry toluenu. Pierwsza frakcja daje 9-/3-/N'-metylo-piperazyno/-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen o wzorze 5 i o temperaturze topnienia 139–141° (z heksanu).

Dwuchlorowodorek wytwarza się w znany sposób. Otrzymany produkt topi się niejednocie. Najwyższa temperatura topienia wynosi 263–265°. Używany jako substancja wyjściowa 9-/3-chloro-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen może być otrzymany jak podano niżej.

2,6 g 9-/3-keto-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracenu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i poddaje reakcji z roztworem 0,5 g borowodoru sodu w 2 ml wody. Roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wylewa się roztwór na 200 g lodu po

czym trzykrotnie ekstrahuje się fazę wodną stosując za każdym razem 200 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Po przekrystalizowaniu pozostałości z układu eter-heksan otrzymuje się 9-/3-hydroksy-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen w postaci kryształów o temperaturze topnienia 141–142°.

2,8 g 9-/3-hydroksy-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen rozpuszcza się w 100 ml chloroformu, po czym dodaje się porcjami 2,2 g pięciochloru fosforu. Reakcja ma przebieg egzotermiczny a mieszanina reakcyjna ogrzewa się do temperatury 45–50°. Reagującą mieszaninę w ciągu dalszych 2 godzin miesza się w temperaturze 20°, po czym wylewa się ją na 1 kg lodu. Warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 150 ml chloroformu, połączone roztwory chloroformowe suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość stanowi 9-/3-chloro-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen, który bez dalszego czyszczenia może być poddany reakcji z N-metylopiperazyną.

Przykład II. W 25 ml dwumetyloformamidu rozpuszcza się 5,6 g 9-/3-chloro-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracenu i poddaje reakcji z 13,0 g N-/β-hydroksyetylo/-piperazyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 15 godzin w temperaturze 100°. Następnie całość odparowuje się w temperaturze 120° pod wysoką próżnią i odgazowuje. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości toluenu i chromatografuje na 300 g tlenku glinu (o aktywności II, obojętny). Jako eluent stosuje się początkowo 3 litry toluenu, a następnie 3 litry mieszaniny toluenu i chloroformu (2 : 1). Frakcje eluowane tą mieszaniną dały czysty 9- 3-[N'-(p-hydroksyetylo)-piperazyno]-1-propenylo - 9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen o wzorze 6. Dwuchlorowodorek otrzymany w znany sposób wykazuje nierównomierną temperaturę topnienia. Najwyższa temperatura topnienia wynosi 245–247°.

Przykład III. W temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin pozostawia się mieszaninę 2,25 g (6,62 milimola) metanosulfonianu 1-/3-hydroksy-/E/-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen w 100 ml 10%-owego roztworu metyloaminy w benzenie. Następnie całość rozcieńcza się 100 ml eteru i wytrząsa najpierw z 25 ml 2 N roztworu sody, a następnie trzykrotnie z porcjami po 50 ml wody. Organiczną warstwę suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje nad próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość stanowi 1-/3-metyloamino-/Z/-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracen o temperaturze topnienia 79–80°.

W celu przekształcenia w chlorowodorek wolną zasadę rozpuszcza się w 25 ml chlorku metylenu i zakwasza wobec papierka Kongo eterowym roztworem chlorowodoru. Chlorowodorek 1-/3-metyloamino-/Z/-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-9,10-etanoantracenu wytrąca się eterem, odsącza i przekrystalizowuje z eterowego roztworu chlorku metylenu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 205–207°.

Substancję wyjściową to jest 1-/3-hydroksy-/Z/-1-propenylo/-9,10-dwuodoro-10-etanoantracen otrzymuje się w niżej podany sposób.

10,0 g (38,4 milimola) 1-(3-akroleinylo)-9,10-dwuodoro-9,10-antracenu rozpuszcza się w 250 ml metanolu i miesząc w temperaturze 15–20° zadaje porcjami 0,8 g (21,1 milimola) borowodoru sodu. Po dodaniu całości otrzymany klarowny jasnożółty roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 1 godziny. Następnie

całość zateża się pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość rozpuszcza się w 250 ml eteru i eterowy roztwór przemywa trzykrotnie porcjami po 50 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w temperaturze 40° pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość stanowi surowy 1-/3-hydroksy-/E/-1-propenylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen, który po przekrystalizowa-niu z mieszaniny eteru i heksanu wykazuje temperaturę topnienia 136,5–137,5°.

W 100 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 5,2 g (20 milimoli) 1-/3-hydroksy-/E/-1-propenylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu, zadaje się 4,4 g (21,7 mili-mola) 85% kwasu m-chloronadbenzoesowego i miesza w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 25 ml 2 n wodorotlenku sodowego, rozdziela warstwy, warstwę organiczną przemywa dwukrotnie porcjami po 25 ml wody do odczynu obojętnego. Po osuszeniu nad siarczanem sodu roztwór w chlorku metylenu odparowuje się w temperaturze 40° pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej. Pozostałość stanowi surowy 1-(1,2-epoksy-3-hydroksypropylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen, który po przekrystalizowa-niu z eteru i heksanu wykazuje temperaturę topnienia 158–159°.

W 250 ml absolutnego eteru rozpuszcza się 7,6 g (27,3 milimola) 1-(1,2-epoksy-3-hydroksypropylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen, zadaje 3,5 (42 milimole) dwu-wodoropiranu i 0,38 g (2 milimole) dwuwodzianu kwasu p-toluenosulfonowego, po czym całość miesza się w tempe-raturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie dodaje się 25 ml 1 n roztwór wodorowęglanu sodowego, rozdziela warstwy, a roztwór eterowy przemywa dwukrotnie porcja-mi po 50 ml wody do odczynu obojętnego. Warstwę organi-czną suszy się nad siarczanem sodu, a następnie odparowuje pod próżnią wytworzoną za pomocą strumieniowej pom-pki wodnej. Pozostałość stanowi krystaliczny 1-[1,2-epoksy-3-(2-czterowodoropiranyloksy)-propylo]-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen, który po jednokrotnym przekrystalizowaniu z eteru i heksanu wykazuje tempera-turę topnienia 99–100°.

W 60 ml absolutnego czterowodorofuranu rozpuszcza się 3,5 g (9,7 milimola) [1,2-epoksy-3-(2-czterowodoropirany-loksy)-propylo]-9,10-dwu-wodoro-etanoantracenu i chłodzi na łaźni wodnej z lodem do temperatury 0°. Mieszając całość w atmosferze azotu wkrapla się roztwór 11 milimoli dwufenylofosforu litu otrzymanego z 2,42 g (11 milimoli) dwufenylo-chlorofosforu i 0,77 g (110 milimoli) litu. Otrzymany czerwony roztwór mieszaniny reakcyjnej mie-szając ogrzewa się następnie w temperaturze wrzenia azo-tu w ciągu 6 godzin, przy czym stopniowo odbarwia się aż do koloru jasnożółtego.

Następnie całość chłodzi się na łaźni z lodem do tempe-ratury 0–5° i wkrapla 2,13 g (15 milimola) jodku metylu, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin, przy czym stopniowo po-wstaje biały osad. Następnie mieszaninę zateża się pod próżnią a pozostałość zadaje 150 ml eteru i 50 ml wody. Warstwę rozdziela się, warstwę eterową przemywa jeszcze dwukrotnie porcjami po 50 ml H₂O, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje nad próżnią wytworzoną za pomocą strumie-niowej pompki wodnej. Pozostałość stanowią 4,0 g surowe-go 1-[3-(2-czterowodoropiranyloksy-/Z/-1-propenylo)-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu w postaci bezbar-wnego gęstego oleju, który jest jeszcze zanieczyszczony

dwufenylometrylofosfinitlenkiem. W celu oczyszczenia chromatografuje się produkt surowy na 120 g złoża Alox II/h. Czysty 1-[3-/2-czterowodoropiranyloksy-/Z/-prope-nylo]-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen eluuje się ben-zenem w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

W 100 ml metanolu rozpuszcza się 2,7 g (7,8 milimola) 1-[3-/2-czterowodoropiranyloksy-/Z/-1-propenylo]-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu i chłodzi na łaźni z lo-dem do temperatury 0°. Następnie roztwór zadaje się 5,7 g (30 milimole) dwuwodzianu kwasu p-tolueno-sulfono-wego i miesza w ciągu godziny w temperaturze 0°, po czym dodaje 2,6 g (31 milimole) wodorowęglanu sodowego i zate-ża pod próżnią. Pozostałość rozprowadza się w 150 ml etaru i przemywa trzykrotnie porcjami po 50 ml wody do odczynu obojętnego. Roztwór eterowy suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje pod próżnią na łaźni o tempera-turze 40°. Pozostałość stanowi 1-/3-hydroksy-/Z/-1-pro-penylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

W 50 ml absolutnego chlorku metylenu rozpuszcza się 2,25 g (18,5 milimola) 1-/3-hydroksy-/Z/-1-propenylo/-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu oraz 2,0 g (2,6 ml; 15,5 milimola) etyldwuizopropylaminy i chłodzi do tem-peratury –15° na łaźni z lodem i solą. Wykluczając dostęp wilgoci i mieszając w temperaturze od –15° do –10° wkrapla się 1,14 g (0,75 ml; 10 milimoli) chlorku kwasu metano-sulfonowego. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu 15 godzin w lodówce w temperaturze –5°. Potem całość rozcieńcza się 150 ml eteru i przemywa kolejno dwukrotnie porcjami po 30 ml lodowatego zimnego 1 n kwasem siarkowym, dwukrotnie porcjami po 30 ml 1 n roztworu wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie po-rcjami po 50 ml wody. Warstwę eterową suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje pod próżnią. Pozostałość stanowi krystaliczny metanosulfonian 1-(3-hydroksy(Z)-1-prope-nylo)-dwubenzob[e]-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantra-cenu, który po jednorazowym przekrystalizowaniu z mie-szaniny chlorku metylenu i heksanu wykazuje tempera-turę topnienia 133–135°.

Przykład IV. 28 g 9-/3-amino-1-propenylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu rozpuszcza się w 60 ml izo-propanolu i zadaje 20 g drobno zmielonego potażu. Miesza-jąc do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się powoli 17,1 g jodku metylu. Całość poddaje się reakcji w ciągu 2 godzin w temperaturze 20° a następnie ogrzewa w ciągu godziny w temperaturze 50°. Sole nieorganiczne oddziela się na drodze sączenia. Pozostałość, otrzymaną po zateżeniu przesącza, rozpuszcza się w chlorku metylenu i przemywa wodą. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwod-nynt siarczanem sodowym, przesącza i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie a bezwodny chlorowodór wpro-wadza się do roztworu aż do słabo kwaśnego odczynu (o wartości pH=4–5), przy czym bezpośrednio z roztworu wykryształizowuje chlorowodorek 9-/3-metyloamino-1-propenylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu o wzorze 7. Po odsączeniu przekrystalizowuje się substancję dwukrotnie z etanolu, otrzymując bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 240–242°.

Stosowany jako substrat 9-/3-amino-1-propenylo/-9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracen można otrzymać w omówiony niżej sposób.

30 g 9-/3-chloro-1-propenylo-/9,10-dwu-wodoro-9,10-etanoantracenu rozpuszcza się w 200 ml izopropanolu w stalowym autoklawie o pojemności 0,5 litra, zadaje 20 ml ciekłego amoniaku i ogrzewa w ciągu 12 godzin w tempera-

turze 100°. Po ochłodzeniu do temperatury -20° zawartość autoklawu wlewa się do 1 litra 1 n kwasu solnego o temperaturze lodu. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 100 ml toluenu, po czym za pomocą węgla aktywowanego sączy klarownie i alkalizuje 5 n ługiem sodowym. Po ekstrakcji chlorkiem metylenu otrzymuje się 9-/3-amino-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracen w postaci żółtego, lepkiego oleju, który bez dodatkowego oczyszczania można stosować w reakcji metylowania.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 9-/3-amino-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenów w ogólnym wzorze 1, w którym symbole R , R' i R'' oznaczają niższe rodniki alkilowe lub atomy wodoru, a R_1 oznacza atom wodoru, lub R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają niższe rodniki alkilowe, grupy hydroksylowe, aminoalkilowe, rodniki alkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkilowe i/lub cykloalkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkiloalkilowe i/lub cykloalkeniloalkilowe, albo razem z atomem azotu tworzą grupę 1-azacykloalkilową lub 1-azacykloalkenylową, zawierającą 4-8 członów w pierścieniu i ewentualnie podstawioną grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, albo grupę 1-azaoksacykloalkilową, 1-azatiacykloalkilową lub 1-azaazacykloalkilową, w której heteroatomy są przedzielone co najmniej dwoma atomami węgla i która jest ewentualnie podstawiona grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, n i m oznaczają liczby całkowite 1-4, symbole R_A niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe, alkenyloksylowe i/lub alkanoilowe, grupy trójfliuorometylowe lub atomy chlorowca, R_{10} oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, atom chlorowca lub wodoru, a Ae oznacza ewentualnie podstawiony w położeniu -1 i/lub -2 niższą grupą alkilową lub niepodstawiony rodnik 1,2-etylenowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4a poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4b, w których to wzorach symbole R , R' , R'' , m, n, R_A , R_{10} , Ae i R_2 mają wyżej podane znaczenie, jeden z rodników X_1 i X_2 oznacza ewentualnie reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową a drugi oznacza grupę $-NH_2$ lub $-NHR$, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, i ewentualnie otrzymane zasady przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady, i/lub ewentualnie otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substraty, w których reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi grupa hydroksylowa zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym, arylosulfonowym lub niższym kwasem alkanosulfonowym.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 4b, w którym X_2 stanowi grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem siarkowym.

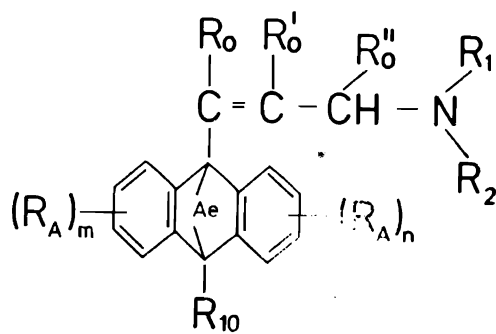
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że otrzymaną aminę drugorzędową przekształca się w aminę trzeciorzędową.

5. Sposób wytwarzania nowych 9-/3-amino-1-propenylo/-9,10-dwuwodoro-9,10-etanoantracenów o ogólnym wzorze 1, w którym symbole R , R' i R'' oznaczają niższe rodniki alkilowe lub atomy wodoru, a R_1 oznacza atom wodoru, lub R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają niższe rodniki alkilowe, grupy hydroksylowe, aminoalkilowe, rodniki alkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkilowe i/lub cykloalkenylowe, niepodstawione lub jedno-, dwu- lub wielopodstawione niższym rodnikiem alkilowym niższe rodniki cykloalkiloalkilowe i/lub cykloalkeniloalkilowe, albo razem z atomem azotu tworzą grupę 1-azacykloalkilową lub 1-azacykloalkenylową, zawierającą 4-8 członów w pierścieniu i ewentualnie podstawioną grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, albo grupę 1-azaoksacykloalkilową, 1-azatiacykloalkilową lub 1-azaazacykloalkilową, w której heteroatomy są przedzielone co najmniej dwoma atomami węgla i która jest ewentualnie podstawiona grupami fenyłowymi, hydroksylowymi, keto i/lub aminowymi, n i m oznaczają liczby całkowite 1-4, symbole R_A niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe, alkenyloksylowe i/lub alkanoilowe, grupy trójfliuorometylowe lub atomy chlorowca, R_{10} oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy, atom chlorowca lub wodoru, a podwójne wiązanie rodnika propenyloвого występuje jako mieszanina izomerów o konfiguracji - E/Z lub jako izomer o konfiguracji - Z, a Ae oznacza ewentualnie podstawiony w położeniu -1 i/lub -2 niższą grupą alkilową lub niepodstawiony rodnik 1,2-etylenowy, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4a poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4b, w których to wzorach symbole R , R' , R'' , m, n, R_A , R_{10} , Ae i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a podwójne wiązanie rodnika propenyloвого występuje jako mieszanina izomerów geometrycznych o konfiguracji - E/Z lub jako izomer o konfiguracji - Z, jeden z rodników X_1 i X_2 oznacza ewentualnie reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową a drugi oznacza grupę $-NH_2$ lub $-NHR$, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, i ewentualnie otrzymane zasady przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady, i/lub ewentualnie otrzymane racematy rozdziela się na enancjomery.

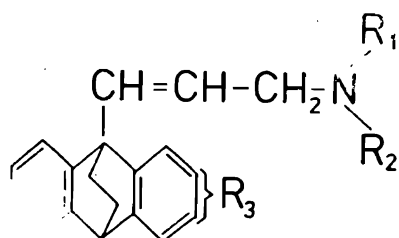
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się substraty, w których reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi grupa hydroksylowa zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym, arylosulfonowym lub niższym kwasem alkanosulfonowym.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 4b, w którym X_2 stanowi grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem siarkowym.

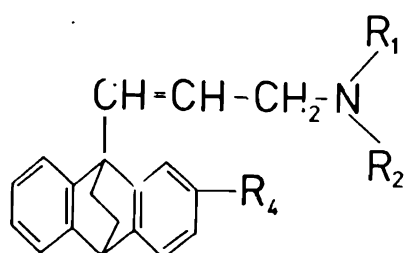
8. Sposób według zastrz. 5 albo 6 albo 7, **znamienny tym**, że otrzymaną aminę drugorzędową przekształca się w aminę trzeciorzędową.



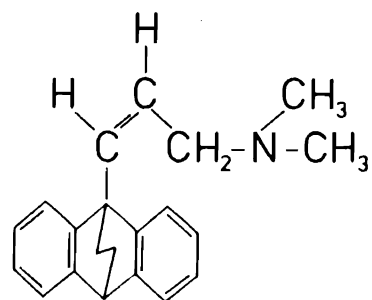
Wzór 1



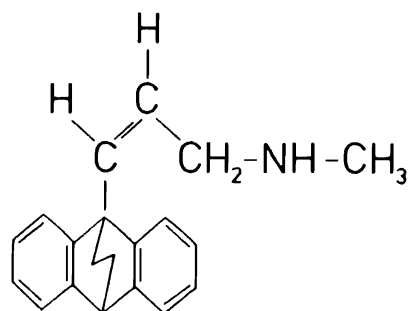
Wzór 2



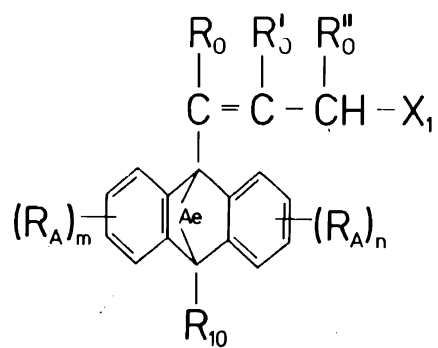
Wzór 3



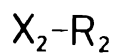
Wzór 3a



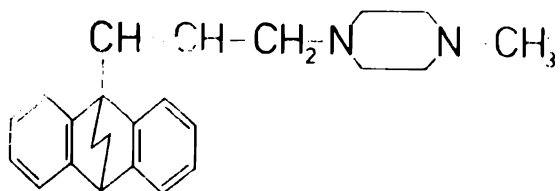
Wzór 3b



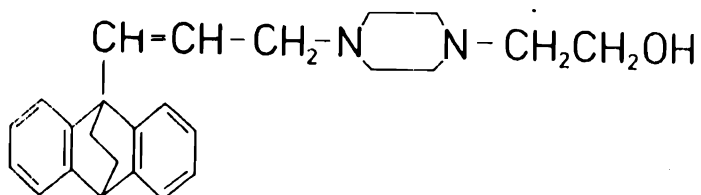
Wzór 4a



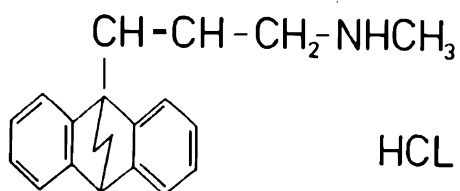
Wzór 4b



Wzór 5



Wzór 6



HCL

Wzór 7

