



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25

Zgłoszono: 21.VII.1964 (P 105 263)

Pierwszeństwo: 22.VII.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 c, 87/40

Opublikowano: 10.XI.1967

UKD

Współtwórcy wynalazku: Horward Benjamin Hucker, Marcia Elizabeth Christy

Właściciel patentu: Merck Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów, w szczególności 10, 11-dwuhydro-10, 11-dwuhydroksy-5-(3-podstawionych aminopropylideno)-5H-dwubenzo-[a, d]-cykloheptenów o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają niższy rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, o najwyżej 6 atomach węgla, a X i X¹ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o najwyżej 6 atomach węgla, grupę alkenyloową o najwyżej 6 atomach węgla, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, hydroksylową, alkoksylową o najwyżej 4 atomach węgla, grupę merkpto, alkilomerkpto o najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o najwyżej 4 atomach węgla, grupę sulfamoilową, grupę alkilosulfamoilową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę dwualkilo-sulfamoilową o najwyżej 8 atomach węgla. Na każdym z pierścieni benzenowych może występować więcej niż jeden z tych podstawników. Rodniki R i R¹ mogą być związane atomem węgla, azotu lub tlenu, tworząc pierścień heterocykliczny o 5—6 atomach taki jak 1-piperydylowy, 1-pirolidylowy, 4-morfolinyłowy czy 1-alkilo-4-piperazyłowy, w którym niższy rodnik alkilowy zawiera korzystnie do 4 atomów węgla.

Związki o wzorze 1 mogą być również podstawione w bocznym łańcuchu propylidenowym niższymi grupami alkilowymi, korzystnie o 1—4 atomach węgla.

2

Do związków o wzorze 1 należą między innymi: 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-piperydyl)-propylideno]-5H-dwubenzo-[a,d]cyklohepten; 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-metylo-4-piperazył)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten; 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten; 3-chloro-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten; 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-trójfluorometylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten; 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-dwumetylosulfamoilo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten.

Związki te z uwagi na ich działanie antydepresyjne stosuje się korzystnie do celów terapeutycznych, przy czym stosuje się je doustnie lub pozajelitowo, w postaci tabletek, proszków, pigułek itd., bądź w postaci wodnych roztworów lub zawiesin. Przy stosowaniu doustnym lub pozajelitowym dobre wyniki uzyskuje się stosując dawki dzienne 60—1000 mg, korzystnie przyjmowane w kilku dawkach w ciągu dnia lub w postaci leku o przedłużonym działaniu. Związki powyższe stosuje się korzystnie w postaci ich soli addycyjnych z nietoksycznymi kwasami.

Związki o wzorze 1 występują w postaci geometrycznych izomerów, które identyfikuje się na podstawie przestrzennych stosunków grup hydro-

ksylowych. W celu wytworzenia oddzielnych izomerów, należy stosować odpowiedni materiał wyjściowy w tej samej izomerycznej postaci, jaka jest pożądana dla produktu końcowego. A więc jeśli wytwarza się izomer trans związków o wzorze 1, to stosuje się jako produkt wyjściowy trans-3 alfa-12 beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta(1,2-d)-1,3-dioksolon-8, a jeśli chce się wytworzyć izomer cis powyższych związków to stosuje się cis-10,11-dwuhydro-10,11-dwuacyloksy-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenon-5.

Według wynalazku wyjściowy keton traktuje się reagentem Grignarda, a mianowicie trzeciorzędowym halogenkiem aminopropylomagnezowym i wytworzony związek addycyjny Grignarda hydrolizuje się do odpowiedniej pochodnej 5-hydroksy-5-(3-tert.aminopropylowej), którą następnie odwadnia się uzyskując odpowiednią pochodną 5-(3-tert.aminopropylidenową), tę zaś z kolei hydrolizuje się i otrzymuje związki cis- lub trans 10,11-dwuhydroksylowe o wzorze 1.

Sposób wytwarzania związków trans 10,11-dwuhydroksylowych o wzorze 1 wyjaśnia schemat 1 reakcji przedstawiony na rysunku, przy czym w występujących w tym schemacie wzorach 2a, 3, 4 i 5 Hal oznacza chlorowec, korzystnie chlor lub brom. X, X', R i R' mają wyżej podane znaczenie a R'' i R''' oznaczają wodór, rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy.

Związek wyjściowy o wzorze 3, w którym X i X' oznaczają atomy wodoru, a R'' i R''' oznaczają grupy metylowe, czyli 3 alfa, 12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-5H-dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta-[1,2-d]-1,3-dioksolon-8, wytwarza się sposobem opisanym przez G. L. Buchanana i D. B. Jhaveri w (J. Org. Chem. 26 (1961) str. 4295—4299). Związki wyjściowe, w których co najmniej jeden X i X' nie oznacza wodoru, wytwarza się z odpowiedniego 5H-dwubenzo[a,d] cykloheptanonu-5 o podstawionym pierścieniu, powyższym sposobem opisanym przez G. L. Buchanana i D. B. Jhaveri. Te ostatnie związki wytwarza się również sposobem opisanym przez T. W. Camphella i in. (Helv. Chem. Acta t. 36 (1953), str. 1489—1499).

Związki wyjściowe, w których R'' i R''' nie oznaczają grup metylowych, wytwarza się z odpowiedniego diolu przez działanie aldehydem lub ketonem, sposobem opisanym przez G. L. Buchanana i D. B. Jhaveri we wspomnianym artykule dotyczącym wytwarzania acetonidu trans-diolu.

Należy podkreślić, że ponieważ podstawniki R'' i R''' usuwa się podczas procesu wytwarzania produktów końcowych, dobór odpowiedniego związku wyjściowego z punktu widzenia tych podstawników zależy wyłącznie od łatwości jego wytwarzania oraz łatwości usuwania podstawników R'' i R''' podczas hydrolizy.

Stosowany w pierwszym stadium procesu reagent Grignarda wytwarza się znanymi metodami, jednakże stwierdzono, że wysoką wydajność osiąga się w następującej reakcji: Mg + związek o wzorze 2 czterowodorofuran związek o wzorze 2a, przy czym R i R' we wzorach 2 i 2a mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlorowec.

Stwierdzono, że dzięki zastosowaniu czterowodo-

rofuranu jako rozpuszczalnika reagent Grignarda wytwarza się szybko i z dużą wydajnością.

W pierwszym stadium procesu prowadzi się reakcję z reagentem Grignarda korzystnie stosując początkowo ochładzanie, np. w łaźni z lodem, a następnie reakcję kontynuuje się w temperaturze pokojowej. Stwierdzono, że korzystnie stosuje się jako rozpuszczalnik czterowodorofuran. W związku z tym wyjściowy keton dodaje się bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej, w której wytwarzano reagent Grignarda. Można również stosować inny rozpuszczalnik obojętny dla danych reagentów.

Po zakończeniu dodawania ketonu większość rozpuszczalnika oddestylowuje się w próżni, a związek addycyjny Grignarda rozpuszcza się w rozpuszczalniku, takim jak benzen i hydrolizuje przez dodanie wody lub roztworu chlorku amonowego, równocześnie chłodząc mieszaninę. Po usunięciu nierozpuszczonej substancji nieorganicznej wyosobnia się produkt przez odparowanie rozpuszczalnika.

Następne stadium procesu stanowi przeprowadzenie otrzymanego karbinolu w odpowiednią pochodną 5-(3-tert. aminopropylidenową) przez odwodnienie. Odwadnianie prowadzi się w znany sposób za pomocą ogólnie znanych środków odwadniających takich jak chlorek acetylu, bezwodnik octowy lub chlorek tionylu. Alkohol można odwadniać bezpośrednio lub po uprzednim przeprowadzeniu go w sól, taką jak chlorowodorek, bromowodorek lub siarczan, co w niektórych przypadkach jest korzystne. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze, stosując nadmiar środka odwadniającego lub rozpuszczalnik, taki jak chloroform lub kwas octowy lodowaty. Następnie mieszaninę reakcyjną alkalizuje się, ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem, jak benzen i po jego usunięciu uzyskuje pożądaną produkt.

Konwersję otrzymanego związku w związek trans 10,11-dwuhydroksylowy prowadzi się za pomocą hydrolizy w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie w podwyższonej temperaturze, w obecności katalizatora kwasowego, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, stężony kwas siarkowy, kwas trójfluorooctowy, suchy kwas chlorowodorowy itd. Można stosować szereg obojętnych rozpuszczalników, korzystnie stosuje się jednak niższy alkohol, taki jak metanol, etanol, izopropanol itd. Jeżeli produkt nie rozpuszcza się w stosowanym rozpuszczalniku, wyosobnia się go przez odsączenie i odmycie z resztek kwasu, po czym oczyszcza się dalej w znany sposób. Jeżeli natomiast produkt rozpuszcza się w zastosowanym rozpuszczalniku, to wyosobnia się go przez odparowanie rozpuszczalnika, rozcieńczenie wodą, zobojętnienie pozostałego kwasu taką ilością, alkali, aby uczynić środowisko zasadowym i oddzielenie osadu w znany sposób.

Sposób wytwarzania związków cis 10,11-dwuhydroksylowych o wzorze 1 przedstawia podany na rysunku schemat 2, przy czym w występujących w nim wzorach 6, 7, 8 i 1 Hal, X, X', R i R'

mają wyżej podane znaczenie, a Ac oznacza grupę acylową.

Związek wyjściowy o wzorze 6, w którym zarówno X jak i X' oznaczają atomy wodoru, a Ac oznacza grupę acetylową wytwarza się sposobem opisanym przez J. Bigaudy i L. Nodolec (Bull. Soc. Chim. France (1960), str. 400—405). Te związki wyjściowe, w których co najmniej jeden z symboli X i X' jest inny niż wodór, wytwarza się z odpowiedniego 5H-dwubenzo [a, d] cykloheptanonu-5 podstawionego w pierścieniu, wspomnianym uprzednio sposobem opisanym przez J. Rigaudy i in. Związki wyjściowe, w których Ac nie oznacza grupy acetylowej wytwarza się przez traktowanie diolu odpowiednim czynnikiem acylującym, sposobem opisanym przez Rigaudy i in. dotyczącym wytwarzania pochodnej 10,11-dwuacetoksyłowej.

Wytwarzanie związku Grignarda, reakcję ze związkiem Grignarda i odwodnienie uzyskanego karbinolu prowadzi się w sposób opisany wyżej. Natomiast hydroliza związku 10,11-dwuhydroksylowego różni się od hydrolizy stosowanej przy wytwarzaniu trans 10,11-dwuhydroksylowych tym, że prowadzi się ją w środowisku alkalicznym, np. w obecności wodorotlenku potasowego itd. Produkt wyosobnia się w sposób wyżej opisany z tym, że zbędne jest zubożnianie.

Inny sposób wytwarzania związków cis 10,11-dwuhydroksylowych o wzorze 1 wyjaśnia podany na rysunku schemat 3, przy czym w występujących w nim wzorach 9 i 1 wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. Polega on na tym, że 5-(3-tert. aminopropylideno)-5H-dwubenzo [a, d] cyklohepten traktuje się stechiometryczną ilością czterotlenku osmu, a następnie hydrolizuje produkt reakcji. Reakcję z czterotlenkiem osmu prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej w suchym, obojętnym rozpuszczalniku, w którym rozpuszcza się czterotlenek osmu. Szczególnie odpowiednim rozpuszczalnikiem jest suchy benzen. W celu ułatwienia przebiegu reakcji korzystnie stosuje się katalizator, przy czym odpowiednia do tego celu jest pirydyna. Po zakończeniu reakcji, która może trwać kilka lub więcej dni, odsąca się wytrącony produkt reakcji i hydrolizuje w wodnym obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak wodny alkohol, korzystnie etanol. Hydrolizę prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia i w obecności odpowiedniego czynnika redukującego, na przykład siarczynu sodowego, który stosuje się w celu oddzielenia osmu, strącającego w postaci metalicznej. Po odsączeniu osadu wyosobnia się produkt hydrolizy w znany sposób.

Stosowany w tym procesie 5-(3-tert. aminopropylideno)-5H-dwubenzo [a, d] cyklohepten wytwarza się przez traktowanie odpowiednio podstawionego 5H-dwubenzo [a, d] cykloheptanonu-5 reagentem Grignarda, a mianowicie halogenkiem tert. aminopropylomagnezowym, zhydrolizowanie utworzonego adduktu do odpowiedniego karbinolu i odwodnienie tego ostatniego. Proces ten przedstawia schemat 4, podany na rysunku przy czym

w występujących wzorach 6 i 9 wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1, oprócz izomerii geometrycznej determinowanej przez wzajemny stosunek grup hydroksylowych wykazują inną jeszcze izomerię geometryczną, gdy pierścień dwubenzocykloheptenu jest podstawiony niesymetrycznie, zależną od położenia bocznego łańcucha propylidenowego w stosunku do pierścieniowego podstawnika lub podstawników.

Rozdzielenie tych izomerów prowadzi się w znany sposób. Mieszanina izomerów wykazuje aktywność farmakologiczną, przy czym w niektórych przypadkach aktywność jednego czystego izomeru jest większa od aktywności drugiego izomeru.

Ponieważ związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować jako izomery geometryczne albo wyłącznie ze względu na stosunek wzajemny podstawników hydroksylowych, albo zarówno ze względu na ten stosunek jak i położenie bocznego łańcucha propylidenowego, stosuje się następujący sposób oznaczania izomerów.

W przypadku izomerów występujących wyłącznie ze względu na stosunek podstawników hydroksylowych, oznaczenie poszczególnego izomeru poprzedza nazwę związku, natomiast w przypadku izomerów występujących zarówno ze względu na wzajemny stosunek podstawników hydroksylowych, jak i ze względu na położenie bocznego łańcucha propylidenowego, oznaczenie izomeru poprzedza bezpośrednio podstawnik, do którego się odnosi. W takim przypadku, gdy izomery występują zarówno ze względu na wzajemny stosunek podstawników hydroksylowych jak i ze względu na położenie bocznego łańcucha propylidenowego i gdy nie oddzielono tych ostatnich izomerów, wówczas podaje się tylko oznaczenie izomeru pod względem wzajemnego stosunku podstawników hydroksylowych, przy czym oznaczenie to poprzedza nazwę związku. Jeżeli nie podaje się oznaczenia izomerów, to należy rozumieć, że dany związek obejmuje wszelkie możliwe stereoizomery.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. trans 3 alfa,12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropyl)-8-hydroksy-8H-dwubenzo-[3,4:6,7]cyklohepta(1,2-d)-1,3-dioksol.

Z 4,05 g (0,166 gramoatomu) opilek magnezowych i 20,2 g (0,166 mola) chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 150 ml suchego czterowodorofuranu wytwarza się chlorek 3-dwumetyloaminopropylomagnezowy, w sposób podany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 046 283. Do mieszanego roztworu reagentu Grignarda w kąpeli lodowej wkrapla się roztwór 23,2 g (0,083 mola) trans 3 alfa-12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo [3,4:7,7] cyklohepta-(1,2-d)-1,3-dioksolonu-8 w 100 ml suchego czterowodorofuranu i kontynuuje mieszanie jeszcze 2 godziny do uzyskania temperatury pokojowej, po czym oddestylowuje większość rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 50°C. Osad rozpuszcza się w 150 ml

benzenu i mieszając i ochładzając roztwór wkrapla się 20 ml wody. Warstwę benzenową dekantuje się znad osadu o charakterze żelu, który następnie ekstrahuje się 4 × 100 ml wrzącego benzenu. Połączone ekstrakty wymywa się wodą i ekstrahuje 3 × 100 ml kwasu cytrynowego (0,5 n), ekstrakt alkalizuje się ługiem sodowym, a strąconą, oleistą zasadę ekstrahuje się benzenem. Po wymyciu połączonych ekstraktów wodą, wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowaniu benzenu, otrzymuje się 29,5 g (96%) zasady w postaci żółtego lepkiego, oleistego produktu.

Zasadę tę można przeprowadzić w wodoroszczawian przez traktowanie eterowego roztworu 10-procentowym nadmiarem roztworu kwasu szczawowego w izopropanolu. Wodoroszczawian trans 3 alfa, 12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-8H-dwubenzo [3, 4:6,7] cyklohepta-1,3-dioksolu otrzymuje się w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 169—172°C (rozkład). Po kilkakrotnym przekryształizowaniu z mieszaniny izopropanolu z absolutnym eterem otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 171—173°C (rozkład). Dla $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot C_2H_5O_4$

wyliczono: C — 65,62; H — 6,83;

znaleziono: C — 65,08; H — 6,72.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I i stosując keton z przykładu I oraz odpowiedni

Reagent Grignarda	Produkt
Chlorek 3-dwumetyloaminopropylomagnezowy	trans 8-(3-dwumetyloaminopropilo)-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-hydroksy-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta(1,2-d)-1,3-dioksol
chlorek 3-(1-pirolidyl)-propylomagnezowy	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-hydroksy-8-[3-(1-pirolidyl)-propilo]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
chlorek 3-(1-piperidyl)-propylomagnezowy	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-hydroksy-8-[3-(1-piperidyl)-propilo]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
chlorek 3-(1-etylo-4-piperazylo)-propylomagnezowy	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(1-etylo-4-piperazylo)-propilo]-8-hydroksy-8H-dwubenzo-[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
chlorek 3-(4-morfolinyl)-propylomagnezowy	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-hydroksy-8-[4-morfolinyl]-propilo]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
chlorek 3-(N-etylo-N-metyloamino)-propylomagnezowy	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-propilo]-8-hydroksy-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

reagent Grignarda, otrzymuje się niżej podane związki:

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I i stosując reagent Grignarda z przykładu I oraz wymieniony poniżej keton, otrzymuje się następujące produkty:

Keton	Produkt
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12 beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta [1,2-d]-1,3-dioksol
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12 beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 2-benzylo-3alfa, 12 beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 2-benzylo-3alfa, 12 beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2-etylo-2-metylo-8H-dwubenzo-[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-2-etylo-8-hydroksy-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-metylosulfonylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-6-metylosulfonylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 6-chloro-3alfa, 12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 6-chloro-3alfa, 12 beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-8-hydroksy-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol
trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-metylosulfamoilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolon-8	trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropilo)-6-dwumetylosulfamoilo-8-hydroksy-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

Przykład IV. trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol.

Roztwór 1,3 g (0,00354 mola) trans 3alfa, 12beta-

-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloamino-propylo)-8-hydroksy-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta [1,2-d]-1,3-dioksolu w 15 ml bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym roztwór odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, a syropowatą pozostałość rozpuszcza się w 30 ml wody. Po ekstrakcji heksanem alkalizuje się warstwę wodną ługiem sodowym i ekstrahuje oleistą zasadę benzenem. Przemity ekstrakt odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje 950 mg oleistego produktu. Poddając eterowy roztwór tej zasady reakcji z roztworem 300 mg kwasu szczawiowego w 3 ml izopropanolu, otrzymuje się 1,05 g (67,5%) wodoroszczawianu trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetylo-aminopropylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu o temperaturze topnienia 204–206°C (rozkład). Czysty produkt z innej próby otrzymany po przekryształizowaniu z alkoholu izopropylowego topniał w temperaturze 205–206°C (rozkład). Dla $C_{25}H_{27}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$ wyliczono: C — 68,32; H — 6,65; N — 3,19; znaleziono: C — 68,36; H — 6,72; N — 3,15.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV, lecz stosując zamiast dioksolu z tego przykładu produkty z przykładów II i III, otrzymuje się:

trans 8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(1-pirolidyl)-probylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(1-piperidyl)-propylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(1-piperidyl)-propylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(1-etylo-4-piperazynylo)-propylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(4-morfolinylo)-propylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-propylideno]-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloamino-propylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloamini-propylideno)-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloamino-propylideno)-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 2-benzyl-3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-8-(3-dwumetyloamino-propylideno)-2-etylo-2-metylo-8H-dwubenzo [3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-6-metylosulfonylo-8H-

dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta-[1,2-d]-1,3-dioksol
trans-6-chloro-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo [3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-6-dwumetylosulfamilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

Przykład VI. trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Roztwór 350 mg (0,001 mola) trans 3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloaminopropylideno)-8H-dwubenzo [3,4:6,7]-cyklohepta [1,2-d]-1,3-dioksolu i 230 mg (0,0012 mola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego w 35 ml bezwodnego metanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin. Ochłodzony roztwór zobojętnia się następnie 1 ml 1 n roztworu wodorotlenku potasowego w metanolu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Osad rozdziela się pomiędzy warstwę benzenową i wodną i warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie benzenem. Połączone ekstrakty przemywa się wodą i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Po traktowaniu osadu bezwodnym eterem otrzymuje się 230 mg (74,5%) białego, krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 132,5–134,5°C, a po oczyszczeniu przez sublimację i przekryształizowaniu z wodnego roztworu etanolu, otrzymuje się próbkę analityczną o temperaturze topnienia 134,5–136,5°C. Dla $C_{20}H_{23}NO_2$ wyliczono: C — 77,64; H — 7,49; N — 4,53; znaleziono: C — 77,59; H — 7,42; N — 4,47.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz stosując produkty z przykładu V zamiast dioksolu z przykładu VI, otrzymuje się następujące związki:

trans 5-(3-dwuetyloaminopropylideno)-10,11-dwuhydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-pirolidyl)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-piperidyl)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-etylo-4-piperazynylo)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(4-morfolinylo)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-propylideno]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo [a,d] cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-metylosulfonylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

trans 3-chloro-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetylo-aminopropylideno)-5H-dwubenzo [a,d]cyklohepten

trans 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwu-

metyloaminopropylideno)-3-dwumetylosulfamoilo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Przykład VIII. trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3-alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]-hepta[1,2-d]-1,3-dioksol

W naczyniu reakcyjnym z rurką suszącą, w którym utrzymuje się atmosferę azotu, wkrapla się do 1,85 ml mieszanego, 4,25 n roztworu bromocyjanu w benzenie roztwór 2,25 g (0,00645 mola) trans 3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloamino propylideno)-8H-dwubenzo[3,4:6,7]-cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu w 12 ml suchego benzeny, przy czym wkraplanie trwa około 30 minut. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1/2 do 1 godziny, po czym pozostawia się mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik i nadmiar bromocyjanu odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a osad rozpuszcza się w benzenie. Po przemyciu roztworu wodą, rozcieńczonym kwasem cytrynowym i ponownie wodą oraz odparowaniu do sucha pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 1,8 g (78%) żółtego, oleistego trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksolu.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie VIII, lecz stosując związki 8-(3-dwualkiloaminopropylideno) z przykładu V zamiast d-oksolu z przykładu VIII, otrzymuje się:

trans 8-[3-(N-cyjano-N-etyloamino)-propylideno]-3 alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo [3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa-12beta-dwuhydro-2-fenilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa,12beta-dwuhydro-2-metylo-8H-dwubenzo[2,4:6,7] cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 2-benzilo-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)propylideno]-3 alfa, 12beta-dwuhydro-2-etylo-2-metylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-metylosulfonilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]-cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 6-chloro-8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

trans 8-[3-(N-cyjano-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-dwumetylosulfamoilo-8H-dwubenzo[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol

Przykład X. cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropyl)-5-hydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Z 4,86 g (0,2 gramoatomu) opilek magnezowych i 24,3 g (0,2 mola) chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 72 ml suchego czterowodorofuranu wy-

tworzą się chlorek 3-dwumetyloaminopropylomagnezowy w sposób podany w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 046 283. W atmosferze azotu wkrapla się reagent Grignarda do mieszaniny zawiesiny 30 g (0,0925 mola) cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenonu-5 w 60 ml czterowodorofuranu, stosując chłodzenie w kąpeli lodowej. Mieszaninę miesza się na zimno w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje większość rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 50°C.

Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i dodaje 30 ml wody, mieszając i ochładzając roztwór Następnie dekantuje się benzen, a osad o charakterze żelu wymywa się przez dekantowanie wrzącym benzenem. Połączone ekstrakty ekstrahuje się kilkakrotnie 0,5 n roztworem kwasu cytrynowego, alkalizuje ekstrakt ługiem sodowym i ekstrahuje benzenem oleistą zasadę. Do odparowania wymytego i wysuszonego ekstraktu benzenowego pod obniżonym ciśnieniem pozostaje żółta, szklista substancja, którą ekstrahuje się 1 litrem cykloheksanu. Nierozpuszczalną substancję rozpuszcza się, a rozpuszczalnik odparowuje. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny eteru z heksanem otrzymuje się 12,4 g produktu o temperaturze topnienia 135—136°C, a z macierzystego roztworu uzyskuje dalsze 8,1 g produktu o temperaturze topnienia 132—134°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z heksanem, próbka analityczna topnieje w temperaturze 134—135°C. Dla $C_{24}H_{29}NO_5$ wyliczono: C — 70,05; H — 7,10; N — 3,40; znaleziono: C — 70,23; H — 7,09; N — 3,37.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie X, lecz stosując keton z przykładu X i niżej wy-

Reagent Grignarda	Produkt
chlorek 3-dwuetyloaminopropylomagnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-5-(3-dwuetyloaminopropyl)-10,11-dwuhydro-5-hydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten
chlorek 3-(1-pirolidyl)-propylomagnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-hydroksy-5-[3-(1-pirolidyl)-propyl]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten
chlorek 3-(1-piperidyl)-propylomagnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-hydroksy-5-[3-(1-piperidyl)-propyl]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten
chlorek 3-(1-etylo-4-piperazylo)-propylomagnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(1-etylo-4-piperazylo)-propyl]-5-hydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten
chlorek 3-(4-morfolinylo)-propylomagnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-hydroksy-5-[3-(4-morfolinylo)-propyl]-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

mienione reagenty Grignarda, otrzymuje się następujące związki:

Reagent Grignarda	Produkt
chlorek 3-(N-etylo-N-metyloamino) - propylo-magnezowy	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-propylo]-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie X i stosując reagent Grignarda z przykładu X oraz niżej wymienione ketony otrzymuje się następujące związki:

Keton	Produkt
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwupropionyloksy-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-10,11-dwupropionyloksy-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 10,11-dwubutyryloksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwubutyryloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 10,11-dwubenzoiloksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwukaproiloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 10,11-dwukaproiloksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwukaproiloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 3-chloro-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 3-chloro-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-3-metylosulfonylo-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-3-metylosulfonylo-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-3-dwumetylosulfamoiło-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenon-5	cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-3-dwumetylosulfamoiło-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten

Przykład XIII. cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten

Roztwór 19,5 g (0,0475 mola) cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropilo)-5-hydroksy-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenu w 300 ml bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem,

a pozostały olej traktuje 0,5 n roztworem kwasu cytrynowego i benzenem. Po kilkakrotnym wymyciu benzenem, alkalizuje się warstwę wodną ługiem sodowym i ekstrahuje oleistą zasadę benzenem. Po odparowaniu wymytego i wysuszonego ekstraktu benzenowego otrzymuje się 18 g (96,5%) oleistego produktu.

Zasadę tę można przeprowadzić w wodoroszczawian, traktując etanolowy roztwór związku roztworem kwasu szczawiowego (10% nadmiar) w bezwodnym eterze. Wodoroszczawian cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenu strąca się w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 165—166°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny bezwodnego etanolu z absolutnym eterem. Dla $C_{24}H_{27}NO_4 \cdot C_2H_2O_4$ wyliczono: C — 64, 58; H — 6,05; N — 2,90; znaleziono: C — 64,31; H — 5,84; N — 2,79.

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie XIII, lecz stosując produkty z przykładów XI i XII zamiast dwubenzocykloheptenu z przykładu XIII, otrzymuje się:

cis 10,11-dwuacetoksy-5-(3-dwuetyloaminopropylideno)-10,11-dwuhydro-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(1-pirolidyl)-propylideno]-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(1-piperidyl)-propylideno]-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(1-etylo-4-piperazyńlo)-propylideno]-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(4-morfolinyl)-propylideno]-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-propylideno]-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwupropionyloksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwubutyryloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwubenzoiloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwukaproiloksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 3-chloro-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-dwumetylosulfamoiło-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten,

Przykład XV. cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cyklohepten

Roztwór 1,6 g (0,00417 mola) cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenz[a,d]cykloheptenu i 1,6 g (0,024 mola) wodorotlenku potasowego w 70 ml bezwod-

negu metanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 minut, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza w 50 ml wody. Następnie wyosabia się osad, przemycywa wodą i po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z wodą otrzymuje się 1,05 g (81%) białego, krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 173—175°C. Oczyszczona przez sublimację w temperaturze 155°C i pod ciśnieniem 0,05 mm próbka z innego doświadczenia topnieje w temperaturze 171—174°C. Dla $C_{20}H_{23}NO_2$ wyliczono: C — 77,64; H — 7,49; N — 4,53; znaleziono: C — 77,64; H — 7,50; N — 4,58.

Przykład XVI. Postępując jak w przykładzie XV, lecz stosując produkty z przykładu XIV zamiast dwubenzocykloheptenu z przykładu XV, otrzymuje się:

cis 5-[3-(dwuetyloaminopropylideno)-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-pirolidyl)-(propylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(3-1-piperidyl)-(propylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(1-etylo-4-piperazylo)-(propylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(4-morfolinyl)-(propylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(N-etylo-N-metyloamino)-(propylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-[3-(dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 3-chloro-10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-metylosulfonylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-3-dwumetylosulfamoiło-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten.

Przykład XVII. cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten

Roztwór 7,86 g/0,02 mola cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu w 40 ml suchego benzenu wkrapla się w ciągu 90 minut do mieszanego roztworu 8 ml chloromrówczanu etylu w 20 ml suchego benzenu i mieszaninę miesza się w temperaturze wrzenia w ciągu 2—2,5 godziny. Po ochłodzeniu i rozcieńczeniu 50 ml benzenu, wymyciu roztworu 3 n kwasem solnym, a następnie wodą oraz oddestylowaniu benzenu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 7,85 g (87%) oleistego cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu.

Przykład XVIII. Postępując jak w przykładzie XVII, lecz stosując produkty 5-(3-dwualkilaminopropylidenowe) z przykładu XIV zamiast dwubenzocykloheptenu z przykładu XVII, otrzymuje się następujące związki:

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-etyloamino)-(propylideno)-

10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuhydro-10,11-dwupropionylloksy-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwubutyryloksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwubenzoiłloksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-3-metylosulfonylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

cis 5-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-3-dwumetylosulfamoiło-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,

Przykład XIX. Postępując jak w przykładzie XVII, lecz stosując podany w tablicy chloromrówczan, otrzymuje się następujące związki:

	Chloromrówczan	Produkt
30	Chloromrówczan benzylu	cis 5-[3-(N-karbobenzoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
35	chloromrówczan fenylu	cis 5-[3-(N-karbofenoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten,
40	chloromrówczan propylu	cis 5-[3-(N-karbopropoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten.

Przykład XX. Postępując jak w przykładzie XVII, lecz stosując związki 8-(3-dwualkilaminopropylidenowe) z przykładu V zamiast cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu, otrzymuje się:

trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-etyloamino)-(propylideno)-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzo[3,4,6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-3alfa, 12beta-dwuhydro-8H-dwubenzo[3,4,6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-(propylideno)-3alfa, 12beta-dwuhydro-2-metylo-8H-dwubenzo[3,4,6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

trans 2-benzyllo-8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-

-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2-etylo-2-metylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-metylosulfonylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
trans 8-[3-N-karboetoksy-N-metyloamino)-propylideno]-6-chloro-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
trans 8-[3-(N-karboetoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-6-dwumetylosulfamoiolo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol.

Przykład XXI. Postępując jak w przykładzie XVII, lecz stosując trans 3alfa,12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8-(3-dwumetyloamino-propylideno)-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol zamiast cis 10,11-dwuacetoksy-10,11-dwuhydro-5-(3-dwumetyloamino-propylideno)-5H-dwubenzoz[a,d]cykloheptenu oraz niżej wymienione chlorowcomrówczany zamiast chlorowcomrówczan etylu, otrzymuje się następujące związki:

Chlorowcomrówczan	Produkt
Chlorowcomrówczan benzylu	trans 8-[3-(N-karbobenzoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
chlorowcomrówczan fenylu	trans 8-[3-(N-karbofenoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,
chlorowcomrówczan propylu	trans 8-[3-(N-karbopropoksy-N-metyloamino)-propylideno]-3alfa, 12beta-dwuhydro-2,2-dwumetylo-8H-dwubenzoz[3,4:6,7]cyklohepta[1,2-d]-1,3-dioksol,

Przykład XXII. cis 10,11-dwuhydro-10,11-dwuhydroksy-5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzoz[a,d]cykloheptenu.

Roztwór 1,06 g (0,00386 mola) 5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-5H-dwubenzoz[a,d]cykloheptenu w 7 ml suchego benzenu i 0,6 ml suchej pirydyny poddaje się reakcji z roztworem 1 g (0,00394 mola) czterotlenku osmu w 6 ml suchego benzenu i mieszaninę pozostawia na 10 dni w temperaturze pokojowej. Następnie dekantuje się roztwór z nad strąconego, czarnego osadu, który przemywa się 25 ml benzenu i dekantuje benzen. Roztwór benzenowy i z przemywania przesącza

się przez ziemię okrzemkową, po czym osad i tę ziemię zawiesza się w 60 ml 95-procentowego etanolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 45 minut z 25 ml nasyconego, wodnego roztworu siarczyny sodowego. Po przesączeniu mieszaniny przez ziemię okrzemkową odparowuje się przesącz pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci ciemnego oleju rozcieńcza się równą objętością wody i oleistą zasadę ekstrahuje benzenem. Po odparowaniu wymytego i wysuszonego ekstraktu benzenowego otrzymuje się 450 mg oleistego, stałego produktu. Po oczyszczeniu przez sublimację w temperaturze 155°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i przekrystalizowaniu sublimatu z mieszaniny etanolu z wodą, otrzymuje się 250 mg (20%) białego, krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 172,5—175,5°C. Dla $C_{20}H_{23}O_2N$ wyliczono: C — 77,64; H — 7,49; znaleziono: C — 77,41; H — 7,49.

Zastrzeżenia patentowe

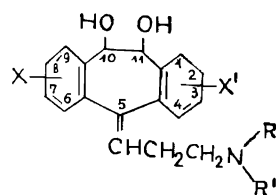
1. Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptenów o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają niższe grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, o najwyżej 6 atomach węgla ewentualnie związane ze sobą poprzez atom węgla, azotu lub tlenu i tworzące pierścień heterocykliczny, taki jak 1-piperidylowy, 1-pirolidylowy, 4-morfolinylowy i 1-alkilo-4-piperazyńowy, a X i X' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, grupę merkaptu, niższą grupę alkilomerkapto, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę sulfamoiłową, niższą grupę alkilosulfamoiłową lub niższą grupę dwualkilosulfamoiłową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym X i X' mają wyżej podane znaczenie, a R'' i R''' oznaczają atom wodoru, grupę alkilową, arylową lub aralkilową poddaje się reakcji z reagentem Grignarda o wzorze 2a, w którym Hal oznacza chlorowec a R i R' mają wyżej podane znaczenie, utworzony związek addycyjny hydroлізуje się, a otrzymaną pochodną 5-hydroksy-5-(3-tert. aminopropylową) odwadnia się do pochodnej 5-(3-tert. aminopropylidenowej) o wzorze 5, w którym R, R', R'', R''', X i X' mają wyżej podane znaczenie, po czym hydroлізуje i wyosobnia produkt końcowy w znany sposób i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z nietoksycznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że związek o wzorze 6, w którym X i X' oznaczają jak wyżej, a Ac oznacza grupę acylową poddaje się reakcji z reagentem Grignarda o wzorze 2a, w którym Hal, R i R' mają znaczenie podane w zastrz. 1, utworzony związek addycyjny hydroлізуje się, a otrzymaną pochodną 5-hydroksy-5-(3-tert. aminopropylową) odwadnia się do odpowiedniej pochodnej 5-(3-tert. aminopropylidenowej) o wzorze 8, w którym podane symbole mają uprzednio po-

dane znaczenie po czym hydrolizuje do związku o wzorze 1.

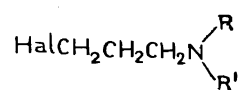
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 9, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie,

poddaje się reakcji z czterochlorkiem osmu w suchym, obojętnym rozpuszczalniku i otrzymany produkt hydrolizuje do związku o wzorze 1.

Dotyczy jednej poprawki

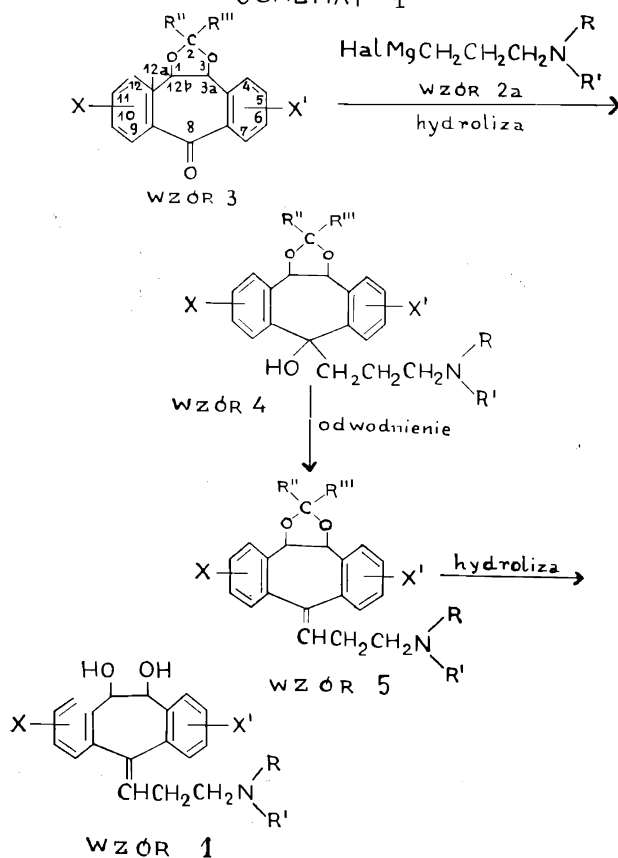


WZÓR 1

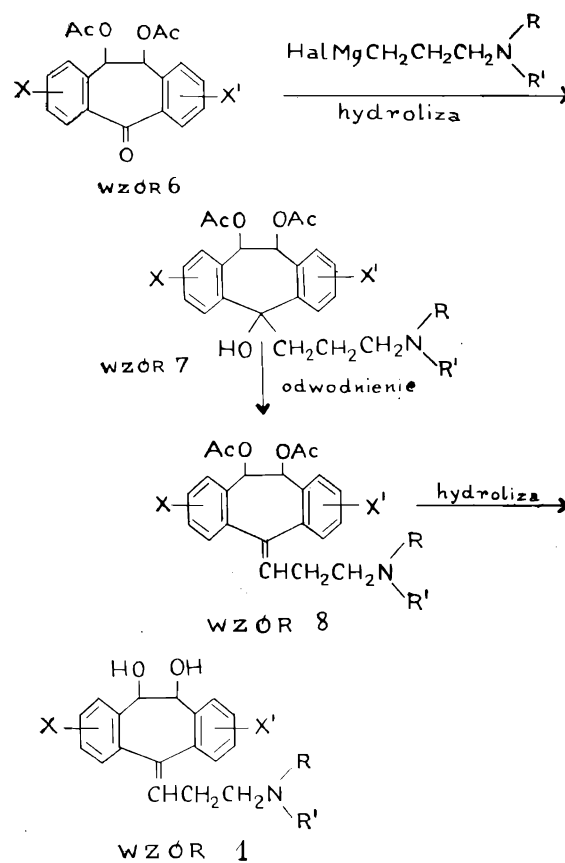


WZÓR 2

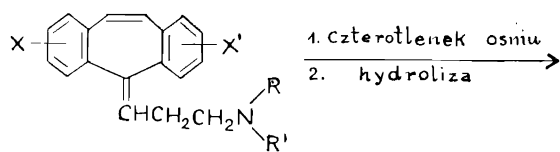
SCHEMAT 1



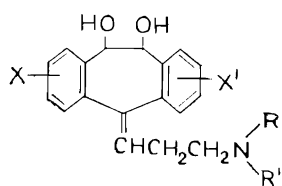
SCHEMAT 2



SCHEMAT 3

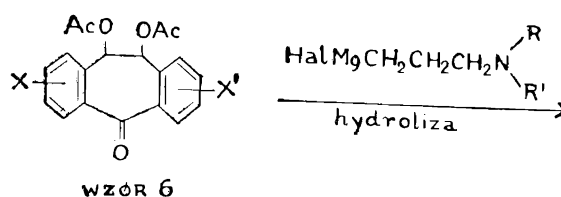


WZÓR 9

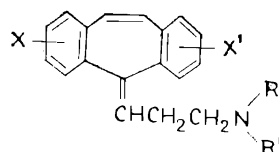


WZÓR 1

SCHEMAT 4



WZÓR 6



WZÓR 9