



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07D 209/56
C07D 209/94

Zgłoszono: 04.10.77 (P. 226540)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1983



Twórcy wynalazku: Wojciech Szalecki, Witold Hahn, Waldemar Kałczyński

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

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

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

Sposobem według wynalazku poddaje się kwas 9-amino-metylo- lub 9-alkiloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowy reakcji redukcji, a otrzymany 9-aminometylo- lub 9-alkiloaminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen poddaje się reakcji cyklizacji działaniem środków odwadniających.

Reakcję redukcji prowadzi się przy użyciu jako środka redukującego wodorku litowoglinowego. W przypadku stosowania tego związku w około 2-3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego i prowadzenia reakcji redukcji w temperaturze poniżej 70°C uzyskuje się 9-aminometylo- lub 9-alkiloaminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen, który poddaje się następnie cyklizacji działaniem środków odwadniających, jak pięciotlenek lub tlenochlorek fosforu. Natomiast użycie wodorku litowoglinowego w co najmniej 3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego i prowadzenie reakcji redukcji, ewentualnie jej końcowego etapu, w temperaturze powyżej 70°C, powoduje odwodnienie otrzymanych w wyniku redukcji aminoalkoholi, wskutek czego uzyskuje się w ten sposób bezpośrednio zcyklizowany 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindol lub jego pochodne podstawione w położeniu 2 grupą alkilową.

W przypadku otrzymania związku o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten można w razie potrzeby poddać reakcji demetylowania, np. za pomocą fosgeny lub cyjanku bromu, a w przypadku otrzymania związku niepodstawionego w grupie iminowej, związek ten można w razie potrzeby poddać reakcji alkilowania działaniem środków alkilujących — takich, jak helogenki alkilowe albo siarczany dwualkilowe bądź przy pomocy formaliny i kwasu mrówkowego.

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

Badania farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wykazały, iż związki te powodują uspokojenie u zwierząt, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmniejszenie ruchliwości, wydłużenie czasu trwania narkozy, obniżenie ciśnienia krwi i zwolnienie akcji serca, zwiększenie amplitudy oddychania oraz pogłębienie hipotermii rezerpinowej.

Sposób według wynalazku ilustrują, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady, w których procenty oznaczają procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 3g kwasu 9-metyloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego rozpuszcza się w 100 cm³ tetrahydrofuranu i otrzymany roztwór wkrapla do zawiesiny 0,8g wodorku litowoglinowego w 50 cm³ tetrahydrofuranu, utrzymując łagodne wrzenie mieszaniny reakcyjnej. Po 5 godzinach ogrzewania we wrzeniu mieszaninę reakcyjną ochładza się i nadmiar wodorku litowoglinowego rozkłada wodą. Nieorganiczny osad odsącza się i przemywa eterem. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza na gorąco w 20 cm³ metanolu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 3 cm³ stężonego kwasu solnego, a następnie 1 dcm³ wody i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje metanol. Otrzymany roztwór odbarwia się na gorąco węglem aktywowanym. Po odsączeniu węgla przesącz chłodzi się i wytrąca produkt nadmiarem ługu sodowego. Osad odsącza się, przemywa wodą i po krystalizacji z metanolu otrzymuje z wydajnością 53% 9-metyloaminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracen w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 141–142°. Chlorowodorek tego związku wykazuje temperaturę topnienia z rozkładem około 200–205°.

0,84g 9-metyloaminometylo-12-hydroksymetylo-9,10-etano-9,10-dihydroantracenu rozpuszcza się w 30 cm³ tlenochloru fosforu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik do sucha na wyparce. Pozostałość rozpuszcza się w 5% roztworze węgla sodowego i ekstrahuje produkt eterem. Otrzymuje się z wydajnością 99% 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindol w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 96,5–98°.

Przykład II. 3g kwasu 9-metyloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowego redukuje się sposobem opisanym w przykładzie I, a po 5 godzinach wrzenia dodaje do masy reakcyjnej jeszcze 0,8g wodorku litowoglinowego i ogrzewa całość do wrzenia przez dalsze 5 godzin. Następnie oddestylowuje się większość tetrahydrofuranu, nadmiar wodorku rozkłada eterem nasyconym wodą i wydziela produkt sposobem opisanym w przykładzie I. Po frakcjonowanej krystalizacji z metanolu otrzymuje się z wydajnością 64% 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindol w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 96,5–98° chlorowodorek tego związku wykazuje temperaturę topnienia 202–204°.

Przykład III. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I, po czym do roztworu 5,75g otrzymanego tym sposobem 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu w 120 cm³ toluenu wkrapla się w temperaturze pokojowej 35 cm³ benzenu, zawierającego 3,3g fosfogenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 25 godzin, a następnie pozostawia na 10 godzin. Po odsączeniu osadu chlorowodorku substratu przesącz oddestylowuje się do sucha na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodaje się 60 cm³ wody, 30 cm³ dioksanu, 1 dcm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa do łagodnego wrzenia przez 3 godziny. Po odbarwieniu węglem aktywowanym oddestylowuje się 2/3 rozpuszczalnika. Po oziębieniu krystalizuje chlorowodorek 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu o temperaturze rozkładu 321–324°. Wydajność produktu po krystalizacji wynosi 72%. Po uwzględnieniu zregenerowanego substratu wydajność demetylowania wynosi powyżej 90%.

Przykład IV. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie III, po czym roztwór 2,5g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu w 15 cm³ kwasu mrówkowego i 1,5 cm³ formaliny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze około 90°. Następnie dodaje się 100 cm³ wody i alkalizuje 50% ługiem sodowym. Wydziela się olej, który ekstrahuje się eterem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu, otrzymując z wydajnością 84% bezbarwne kryształy 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu o temperaturze topnienia 96–98°.

Przykład V. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie III, po czym roztwór 2,5g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu i 1,7g siarczanu dwuetylowego w 30 cm³ absolutnego etanolu i ogrzewa do wrzenia przez 3 godziny. Po ochłodzeniu alkalizuje się masę nadmiarem 5% ługu potasowego, oddestylowuje większość etanolu i produkt ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru pozostałość krystalizuje się z eteru etylowego, otrzymując z wydajnością 73% 2-etylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindol o temperaturze topnienia 105–107°. Temperatura topnienia chlorowodorku tego związku wynosi 159–162°.

Przykład VI. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie III, po czym do roztworu 2,5g otrzymanego tym sposobem 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenozoindolu w 100 cm³ izopropanolu dodaje się 2g jodku izopropylu i 5g bezwodnego, sproszkowanego węgla potasu.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, mieszając w ciągu 5 godzin do wrzenia. Po oddestylowaniu izopropanolu na wyparce obrotowej pozostałość rozpuszcza się w wodzie i eterze. Warstwę eterową przemywa się wodą i produkt ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśny ekstrakt alkalizuje się ługiem i produkt ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru pozostałość krystalizuje się z metanolu z wodą, otrzymując z wydajnością 65% 2-izopropyl-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindol o temperaturze topnienia 108,5–109,5°.

Zastrzeżenia patentowe

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

2. Sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo[4,5:8,9]-3a,6-etenizoindolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, **znamienny** tym, że kwas 9-aminometylo- lub 9-alkiloaminometylo-9,10-etano-9,10-dihydro-12-antracenokarboksylowy poddaje się redukcji wodorkiem litowoglinowym w co najmniej 3-krotnym nadmiarze w stosunku do związku redukowanego, prowadząc reakcję redukcji, ewentualnie jej końcowy etap, w temperaturze powyżej 70°C, po czym w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten poddaje się ewentualnie reakcji demetylowania, a w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, związek ten poddaje się ewentualnie reakcji alkilowania.

