

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41873

Kl. 12 o, 25

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
Paryż, Francja

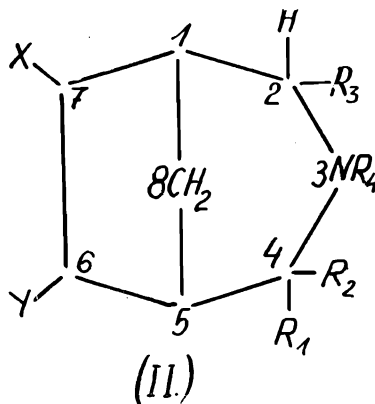
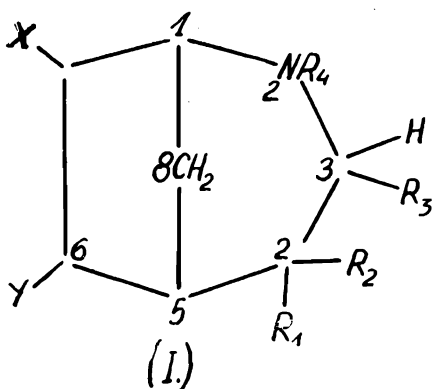
Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

Patent trwa od dnia 15 czerwca 1957 r.

Pierwszeństwo: 15 czerwca 1956 r. (Francja).

Wynalazek niniejszy dotyczy wytwarzania nowych związków heterocyklicznych, a mianowicie aza-dwucyko [1, 2, 3] — oktanów i oktenów, odpowiadających jednemu lub drugiemu z następujących wzorów ogólnych:

w których X i Y oznaczają każdy atom wodoru, albo razem wiązanie pojedyncze, R_1 , R_2 i R_3 oznaczają każdy atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy, na przykład rodnik metylowy lub etylowy, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy.

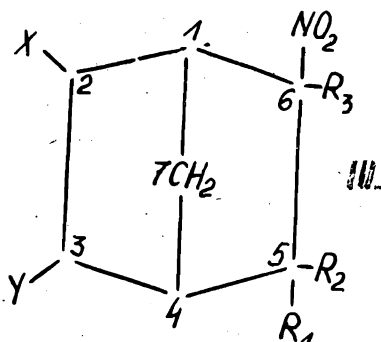


Wynalazek dotyczy również wytwarzania soli addycyjnych i soli czwartorzędowych tych nowych pochodnych. Pod określeniem „niższy rodnik alkilowy” rozumie się rodnik alkilowy, zawierający nie więcej niż 6 a najkorzystniej nie więcej niż 4 atomy węgla.

Najważniejszymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są te, w których X i Y oznaczają atomy wodoru, R_3 oznacza rodnik metylowy, a jeden z symboli R_1 , R_2 i R_4 oznacza atom wodoru, pozostałe zaś rodniki metylowe.

Nowe związki odpowiadające wzorom I i II na przykład 2-aza-3,4,4-trójmetylo- dwucyklo- [1, 2, 3]-oktan, 2-aza-2, 3, 4, 4-czterometylo-dwucyklo- [1, 2, 3]-oktan, 3-aza-2, 4, 4-trójmetylo-dwucyklo- [1, 2, 3]-oktan i 3-aza-2, 3, 4, 4-czterometylo-dwucyklo- [1, 2, 3]- oktan wykazują cenne właściwości terapeutyczne, zwłaszcza jako silnie działające środki porażające nerwowy układ współczulny.

Według jednego ze sposobów wykonywania wynalazku nowe pochodne o wzorach I i II można wytworzyć przez traktowanie wodorkiem litowo-glinowym związku o wzorze ogólnym:

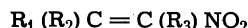


w którym X, Y, R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej (ewentualnie po redukcji podwójnego wiązania etylenowego znanymi metodami, na przykład przez katalityczne uwodornianie w obecności metalu szlachetnego) i, o ile R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, przez następne alkilowanie otrzymane w ten sposób aminy drugorzędowej. Z porównania wzorów I i II oraz III widać, że w wyniku reakcji z wodorkiem litowo-glinowym zachodzi zmiana struktury w postaci zwiększenia się pierścienia, do którego wchodzi pozapierścieniowy atom azotu z rodnika nitrowego. Reakcja taka jest zupełnie nieoczekiwana. Przez analogię z tym, co zachodzi w czasie redukcji rodnika nitrowego w związkach o wzorze III za pomocą żelaza i kwasu

solnego lub przez uwodornianie katalityczne, można było oczekiwać, że w wyniku reakcji z wodorkiem litowo-glinowym będzie miało miejsce zwykłe zastąpienie rodnika nitrowego przez pierwszorzędowy rodnik aminowy.

Reakcję najlepiej jest przeprowadzać w obojętnym rozpuszczalniku takim jak eter etylowy. Otrzymuje się mieszaninę izomerów, które można rozdzielić za pomocą metod znanych tak jak to opisano w podanych niżej przykładach, lecz które można też wydzieić w postaci mieszanin, gdyż są one terapeutycznie użyteczne i można je wprost stosować do przyrządzania leków.

Produkty pośrednie o wzorze ogólnym III, w którym X i Y oznaczają wspólnie zwykłe wiązanie, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej, można otrzymać przez kondensację według Dielsa-Adlera cyklopentadienu z nitroalkenem o wzorze



podobnie jak to opisali Noland i Banbury (J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 6386). Produkty pośrednie o wzorze ogólnym III, w którym X i Y oznaczają atomy wodoru, a $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$, można otrzymać wychodząc z handlowego d-kamfenu metodą Hückla i Nerdela (Ann. 528, 57, 1937).

Związki dwupierścieniowe o wzorach I i II mogą istnieć pod postacią izomerów geometrycznych i optycznych i najrozmaitsze ich postacie, jak również ich mieszaniny i racematy objęte są zakresem niniejszego wynalazku.

Związki te mają duże znaczenie ze względu na ich właściwości obniżania ciśnienia krwi, przy czym właściwości te charakteryzują nie tylko indywidualne izomery, lecz również ich mieszaniny. W celach terapeutycznych można je podawać w sposób ogólnie stosowany w przypadku środków porażających nerwowy układ współczulny, to znaczy dożylnie lub doustnie. Zasady o wzorach I i II najlepiej jest stosować pod postacią soli zawierających aniony farmaceutycznie dopuszczalne. Takimi solami addycyjnymi są na przykład chlorowodorki i inne chlorowcówodorki, fosforany, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, szczawiany, metanosulfoniany i etanodwusulfoniany. Czwartorzędowymi związkami amoniowymi nadającymi się są chlorowcometylany i metylosiarczany.

Wynalazek obrazują podane w dalszym ciągu przykłady.

Przykład I. 16,7 g adduktu Diesla-Adlera 5,6-dwumetylo-6-nitro-dwucyklo- [1, 2, 2]-heptenu-2, otrzymanego metodą Nolanda i Banbury

(J.A.C.S. 1955, 77, 6386) uwodornia się mieszając w autoklawie ze stali kwasoodpornej, pod ciśnieniem 2 kg, w temperaturze nie przekraczającej 27°C, w 94 cm³ kwasu octowego lodowatego, przy użyciu 0,75% tlenku platyny jako katalizatora. Absorpcja wodoru ustaje po 30 minutach, w którym to czasie zostaje zaabsorbowane 100% teoretycznej ilości wodoru. Po przesączeniu kwas octowy usuwa się pod próżnią, a pozostałość (15,66 g) rozpuszcza w 100 cm³ eteru i przemycywa wodą. Warstwę eterową suszy się za pomocą siarczanu magnezowego, po czym zawieszinę odsącza się i usuwa eter pod próżnią, otrzymując woskową pozostałość. Pozostałość tę destyluje się pod próżnią, przy czym otrzymuje się 15,32 g jasnożółtej stałej substancji o temperaturze topnienia 67—74°C, stanowiącej 5,6-dwumetylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-heptan.

Roztwór 14,5 g ostatnio wymienionej substancji w 50 cm³ eteru dodaje się w ciągu 38 minut do mieszaniny 9,8 g wodoru litowo-glinowego i 150 cm³ eteru. Zawieszinę miesza się w zwykłej temperaturze przez przeciąg dalszych 21 godzin. Do zawiesziny dodaje się następnie 50 cm³ eteru nasyconego wodą, dalej 25 cm³ wody i wreszcie 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 200 g na litr. Po przesączeniu ekstrahuje się warstwę eterową czterokrotnie 30 cm³ 2N kwasu solnego. Kwaśną warstwę alkalizuje się za pomocą roztworu wodorotlenku sodowego zawierającego 500 g na litr. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się czterokrotnie 25 cm³ eteru i suszy nad siarczanem magnezowym. Zawieszinę odsącza się i usuwa eter pod próżnią, otrzymując 10,53 g bezbarwnego zasadowo reagującego oleju. 10,48 g tego oleju rozpuszcza się w suchym benzenie i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w aparacie Deana-Starkego z nadmiarem benzaldehydu. Nie zauważa się żadnej destylacji wody. Roztwór benzenowy oziębia się lodem i ekstrahuje czterokrotnie 20 cm³ oziębionego 2N kwasu octowego. Kwaśną warstwę alkalizuje się za pomocą roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 500 g na litr. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się czterokrotnie 50 cm³ eteru i suszy nad siarczanem magnezowym. Zawieszinę odsącza się i usuwa eter pod próżnią, otrzymując 9,7 g bezbarwnej zasady. Jedną porcję tej drugorzędowej zasady destyluje się. Otrzymuje się aminę będącą 2 (lub 3)-aza-3 (lub 2), 4-dwumetylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanem, która wrze w temperaturze około 75°C pod ciśnieniem 10 mm Hg. Związek ten daje widmo absorpcyjne w podczerwieni przedstawione na figurze 1, i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne

przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,06; 3,44; 3,52; 3,62; 3,78; 3,87; 6,89; 7,05; 7,31; 7,42; 7,50; 7,58; 7,66; 7,72; 7,82; 7,91; 8,17; 8,24; 8,35; 8,48; 8,53; 8,65; 8,94; 9,03; 9,06; 9,13; 9,36; 9,48; 9,59; 9,88; 9,95; 10,32; 10,35; 10,45; 10,55; 10,68; 10,97; 11,02; 11,40; 11,56; 11,90; 12,71; 12,96; 13,25; 13,78; 14,00; 14,68; 14,85.

Jeden gram tej drugorzędowej aminy miesza się w temperaturze poniżej 30°C z 0,87 g 90%-owego kwasu mrówkowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 65—70°C i dodaje do niej 0,78 g 40%-owego formaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 95—100°C w ciągu 22 godzin. Następnie dodaje się 5 cm³ 2N kwasu solnego i odparowuje roztwór pod próżnią. Otrzymuje się gęstą klarowną pozostałość o barwie brunatnej. Do stężonego wodnego roztworu tej pozostałości dodaje się 15 cm³ nasyconego roztworu jodku potasowego, otrzymując 1,78 g kremowego produktu krystalicznego. Produkt ten przekształca się z suchego izopropanolu otrzymując sól stanowiącą jodowodorek 2 (lub 3)-aza-2, 3, 4-trójmetylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanu o temperaturze topnienia 236—238°C.

Przykład II. Traktując jak w przykładzie I, 6-metylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-hepten-2, wytworzony według Nightingale'a i współpracowników (J. Amer. Chem. Soc. 1053, 75, 4852) otrzymuje kolejno 6-metylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-heptan, substancję stałą, o barwie jasno żółtej, topniejącą w temperaturze 67—74°C, 2 (lub 3)-aza-3 (lub 2)-metylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktan, wrzący pod ciśnieniem 7 mm Hg w temperaturze około 60°C i jodowodorek 2 (lub 3)-aza-2,3-dwumetylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanu topniejący w temperaturze 212,5—214,5°C. Pośredni 2 (lub 3)-aza-3 (lub 2)-metylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktan daje widmo absorpcyjne w podczerwieni przedstawione na figurze 2 i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,06; 3,44; 3,52; 3,62; 3,73; 3,80; 3,88; 3,95; 6,90; 7,02; 7,30; 7,50; 7,65; 7,70; 7,83; 7,91; 7,99; 8,23; 8,34; 8,64; 8,72; 8,89; 9,13; 9,19; 9,46; 9,61; 9,89; 10,05; 10,25; 10,35; 10,56; 10,92; 11,22; 11,63; 12,34; 13,08; 13,25; 14,80; 15,00.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie II, przygotowuje się 6-etylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-hepten-2, który przekształca się stopniowo w 6-etylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-heptan, wrzący w temperaturze 98—102°C pod ciśnieniem 7 mm Hg, 2 (lub 3)-aza-3-(lub 2)-

-etylo-dwucyklo- [1, 2, 3]-oktan, o temperaturze wrzenia około 70°C pod ciśnieniem 9 mm Hg i jodowodurek 2 (lub 3)-aza-2 (lub 3)-metylo-3- (lub 2-etylo-dwucyklo- [1, 2, 3]-oktan o temperaturze topnienia 161,5—163,5°C. Pośredni 2 (lub 3)-aza-3 (lub 2)-etylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktan daje widmo w podczerwieni przedstawione na fig. 3 i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,06; 3,45; 3,53; 3,62; 3,73; 3,86; 3,89; 6,93; 7,28; 7,36; 7,47; 7,62; 7,68; 7,81; 7,90; 7,96; 8,24; 8,36; 8,61; 8,70; 8,78; 9,06; 9,10; 9,14; 9,35; 9,54; 9,70; 9,85; 10,01; 10,07; 10,35; 10,44; 10,57; 10,83; 10,97; 11,05; 11,56; 11,85; 12,10; 12,32; 12,86; 13,02; 13,44; 13,62; 14,70.

Przykład IV. Surowy 5,5,6-trójmetylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-heptan, otrzymany według metody Hückla i Nerdela (Ann., 528, 57/1937) z 415 g chlorowodoru d-kamfenu i rozpuszczony w 4 litrach eteru dodaje się w ciągu dwóch godzin do zawiesiny 171 g wodoru litowo-glinowego w 4 litrach eteru. Zawiesinę miesza się następnie w zwykłej temperaturze w ciągu dalszych 17 godzin. W dalszym ciągu dodaje się do niej w ciągu 3 godzin 160 cm³ wody i 160 cm roztworu wodorotlenku sodowego, zawierającego 150 g w litrze, po czym dodaje się jeszcze 500 cm³ wody. Po przesączeniu, warstwę eterową ekstrahuje się 385 cm³ 2N kwasu solnego, a następnie 400 cm³ wody. Kwaśne wyciągi łączy się i alkalinizuje roztworem wodorotlenku sodowego, zawierającym 500 g w litrze. Uwolnioną zasadę wyciąga się eterem i suszy nad siarczanem magnezowym. Zawiesinę odsącza się i usuwa eter pod próżnią, otrzymując 40,3 g oleju o barwie bladej żółtej. 40 g tego oleju ogrzewa się z teoretyczną ilością benzaldehydu, w benzenie pod chłodnicą zwrotną, do chwili aż przestanie destylować woda, co wymaga jednej godziny czasu. Roztwór benzenowy oziębia się lodem i ekstrahuje trzykrotnie 40 cm³ oziębionego kwasu octowego. Kwaśną warstwę alkalinizuje się roztworem wodorotlenku sodowego, zawierającym 500 g w litrze. Uwolnioną zasadę wyciąga się czterokrotnie 50 cm³ eteru, a następnie suszy nad siarczanem magnezowym. Zawiesinę odsącza się i odpędza eter pod próżnią, otrzymując 28,5 g mieszaniny 2 zasad drugorzędowych. Widmo absorpcyjne w podczerwieni tej mieszaniny przedstawione jest na fig. 4. Wykazuje ono charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,07; 3,44; 3,51; 3,61; 3,80; 3,85; 6,87;

6,96; 7,06; 7,29; 7,36; 7,44; 7,61; 7,70; 7,73; 7,86; 8,00; 8,17; 8,27; 8,50; 8,66; 8,82; 8,88; 8,99; 9,11; 9,18; 9,38; 9,42; 9,62; 9,91; 10,02; 10,05; 10,15; 10,31; 10,53; 10,74; 11,20; 11,40; 11,50; 11,61; 11,83; 11,95; 12,10; 12,54; 12,76; 12,89; 13,02; 13,26; 14,05; 14,50; 14,95; 15,32.

Eterowy roztwór zasad traktuje się kwasem solnym rozpuszczonym w eterze. Tworzy się białe osad, który po przekrystalizowaniu z suchej mieszaniny etanolu z eterem, daje bezbarwne pryzmy, topniejące w temperaturze 250—270°, chlorowodoru mieszaniny dwóch następujących zasad: 2-aza-3, 4, 4-trójmetylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanu i 3-aza-2, 4, 4-trójmetylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanu.

Mieszaninę powyższą można, jeśli to jest pożądaną, rozdzielić, na przykład przez chromatografię w fazie gazowej, na frakcję bardziej lotną (65%), która daje widmo absorpcyjne w podczerwieni przedstawione na fig. 5 i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,05; 3,43; 3,54; 3,60; 3,79; 3,85; 6,87; 6,96; 7,01; 7,07; 7,29; 7,37; 7,44; 7,69; 7,73; 8,00; 8,18; 8,28; 8,49; 8,67; 8,81; 8,88; 8,99; 9,19; 9,31; 9,38; 9,45; 9,63; 9,91; 10,04; 10,15; 10,30; 10,52; 10,75; 10,91; 11,20; 11,32; 11,50; 12,85; 13,01; 13,29; 14,05; 14,50; 15,01; 15,36 oraz na frakcję mniej lotną (35%), która daje widmo absorpcyjne w podczerwieni przedstawione na fig. 6 i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona: 3,08; 3,42; 3,47; 3,51; 3,82; 3,84; 6,89; 6,96; 7,05; 7,25; 7,31; 7,36; 7,61; 7,70; 7,90; 7,96; 8,20; 8,30; 8,46; 8,51; 8,56; 8,65; 8,71; 8,84; 8,98; 9,11; 9,19; 9,41; 9,60; 9,84; 9,93; 10,17; 10,45; 10,58; 11,20; 11,40; 11,95; 12,08; 12,52; 12,74; 13,25; 14,05; 14,94; 15,16.

Przykład V. 30 g opisanej wyżej mieszaniny dwóch amin drugorzędowych dodaje się, w temperaturze niższej niż 30°C, do 24 g 90%-owego kwasu mrówkowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 65—70°C i dodaje 21,5 g 40%-owego formaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 21 godzin w temperaturze 95—100°C, po czym dodaje się do niej 19,8 cm³ 10N kwasu solnego i odparowuje pod próżnią, otrzymując białą, stałą substancję. Substancję tę rozpuszcza się w wodzie i traktuje stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrąconą zasadę wyciąga się eterem i wyciąg osusza za pomocą siarczanu sodowego. Po przesączeniu roztwór eterowy traktuje się kwasem bromowodorowym w suchym roztworze eterowym. Osad,

który się wytrąca, odsącza się, przemywa eterem i suszy nad wodorotlenkiem potasowym. Surowy bromowodorek przekształca się z suchej mieszaniny etanolu i eteru i suszy w temperaturze 42°C. Otrzymuje się 30 g mieszaniny bromowodoroków dwóch izomerycznych zasad: 2-aza-2,3,4,4-czterometylo-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanu i (lub) 3-aza-2,3,4,4-czterometylo-dwucyklo-[1,2,3]-oktanu. Ta mieszanina bromowodoroków topnieje w temperaturze 250—270°C i daje widmo absorpcyjne w podczerwieni przedstawione na fig. 7, które to widmo wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal, wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,42; 3,50; 3,56; 3,65; 3,73; 4,01; 6,81; 6,87; 7,06; 7,16; 7,24; 7,42; 7,64; 7,80; 8,02; 8,17; 8,24; 8,34; 8,47; 8,55; 8,80; 8,95; 9,04; 9,24; 9,33; 9,50; 9,61; 9,84; 9,94; 10,22; 10,40; 10,66; 10,97; 11,07; 11,28; 11,46; 11,77; 12,69; 13,15; 13,54; 14,50.

Przykład VI. Roztwór 420 g d-kamfenu ($\alpha_D^{20} = +21,30^\circ$ ($c = 5$, alkohol) w 450 cm³ eteru naftowego nasycy się w ciągu półtorej godziny suchym chlorowodorem, mieszając i oziębiając do temperatury 40°C. Eter naftowy i nadmiar chlorowodoru usuwa się pod próżnią w niskiej temperaturze i otrzymany w ten sposób chlorowodorek d-kamfenu suszy pod próżnią w obecności wodorotlenku potasowego. Otrzymuje się 515 g produktu o temperaturze topnienia 163°C (Kofler).

415 g chlorowodoru d-kamfenu rozpuszcza się w 3 litrach bezwodnego eteru i do otrzymanego roztworu dodaje małymi porcjami 380 g azotynu srebra utrzymując temperaturę +3°C i mieszając następnie w ciągu 24 godzin. Utworzony chlorek srebra oddziela się i otrzymany w ten sposób eterowy roztwór 3-nitroizokamfenu stosuje bezpośrednio do dalszej operacji.

Roztwór ten dodaje się po trochu tak, aby utrzymać umiarkowane skraplanie w chłodnicy zwrotnej, do utrzymywanej w ruchu mieszaniny 171 g wodoru litowo-glinowego i 4 litrów eteru. Miesza się przez całą noc, a następnie zadaje mieszaninę 160 cm³ wody i 160 cm³ wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, zawierającego 150 g w litrze, po czym jeszcze 500 cm³ wody. Utworzony osad odsącza się i przemywa eterem. Połączone roztwory eterowe zakwasza się 385 cm³ normalnego kwasu solnego i ekstrahuje 400 cm³ wody.

Tak otrzymany roztwór wodny zadaje się pikrynianem litowym i po przekształceniu

z wodnego alkoholu otrzymuje się 93 g pikrynianu o temperaturze topnienia 199°C (Kofler).

Pikrynian przeprowadza się w odpowiednią zasadę (35 g), którą rozpuszcza się w 100 cm³ benzenu, a następnie dodaje 24,2 g benzaldehydu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C, po czym benzen i wodę usuwa się przez destylację najpierw pod zwykłym ciśnieniem, a następnie pod próżnią.

Do otrzymanej zasady Schiffa dodaje się wolno 28,8 g siarczanu metylu. Zachodzi gwałtowna reakcja, którą doprowadza się do końca przez ogrzewanie w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C.

Do wytworzonego produktu dodaje się 200 cm³ alkoholu i 100 cm³ wody i grzewa mieszaninę w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Alkohol odpędza się i roztwór ekstrahuje trzykrotnie 50 cm³ wody, po czym alkalizuje się. Wydzieloną zasadę wyciąga się eterem, wyciąg eterowy suszy i odpędza eter etylowy pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 27 g mieszaniny zasad, którą rozpuszcza się w 200 cm³ acetonu i przez dodanie teoretycznej ilości chlorowodoru w eterze strąca chlorowodorek produktu A, topniejący w temperaturze 315—320°C i stosunkowo nierozpuszczalny w acetonie. Przez traktowanie acetonowego ługu macierzystego nasyconym roztworem acetonowym kwasu pikrynowego i następną krystalizację wytworzonego osadu z 600 cm³ 30%-owego etanolu, otrzymuje się 18 g pikrynianu o temperaturze topnienia 275—276°C. Przez przeprowadzenie go w chlorowodorek i przekształcenie z 25 cm³ metyloetyloketonu otrzymuje się chlorowodorek produktu B (3 g) o temperaturze topnienia 252—255°C. Widmo absorpcyjne w podczerwieni tego chlorowodoru przedstawione jest na fig. 8 i wykazuje charakterystyczne prążki absorpcyjne przy następujących długościach fal wyrażonych w mikronach (z dokładnością $\pm 0,02$ mikrona): 3,45; 3,51; 3,85; 4,05; 6,75; 6,85; 6,87; 6,92; 7,03; 7,14; 7,19; 7,25; 7,40; 7,64; 7,70; 8,03; 8,16; 8,25; 8,34; 8,50; 8,55; 8,80; 8,94; 9,03; 9,25; 9,51; 9,61; 9,85; 9,95; 10,24; 10,43; 10,66; 11,07; 11,30; 11,46; 11,75; 12,80; 13,13; 13,55; 14,45.

Chlorowodorki produktów A i B są optycznie nieczynne.

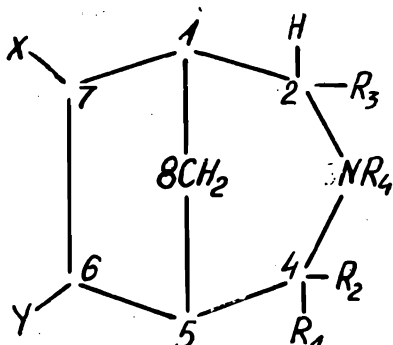
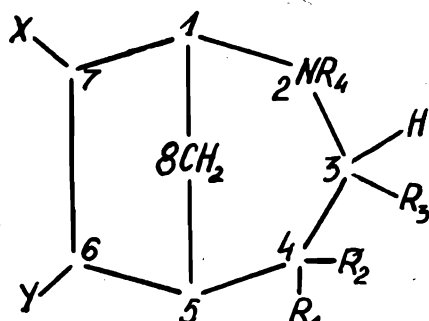
Produkty A i B uważano początkowo za izomeryczne 3-metyloaminoizokamfeny, dalsze jednakże badania wykazały, że produkt A, wyosobniony w sposób opisany wyżej, jest w rzeczywistości mieszaniną związków, a produkt B jest chlorowodorkiem mieszaniny tych samych izo-

merycznych zasad trzeciorzędowych, które otrzymuje się według przykładu V, Przykład VII. 17 g adduktu Dielsa-Adlera, 6-etylo-6-nitro-dwucyklo-[1, 2, 2]-heptenu-2 traktuje się, bez wstępnego uwodorniania podwój-

negu wiązania, wodonkiem litowo-glinowym w sposób analogiczny jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się 2 (lub 3)-aza-3 (lub 2)-etylo-dwucyklo [1, 2, 3]-okten-6, wrzący w temperaturze 70,5—72,5°C pod ciśnieniem 13 mm Hg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania aza-dwucyklo-[1, 2, 3]-oktanów i oktenów, odpowiadających jednemu lub drugiemu z następujących wzorów ogólnych:



w których X i Y oznaczają każdy atom wodoru albo razem wiązanie pojedyncze, R_1 , R_2 i R_4 oznaczają każdy atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy, a R_3 oznacza niższy rod-

w którym X, Y, R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej (ewentualnie po redukcji podwójnego wiązania etylenowego znanymi metodami), po czym, o ile R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, alkiluje się otrzymaną w ten sposób aminę drugorzędową i ewentualnie przekształca wytworzone związki na sole addycyjne lub sole czwartorzędowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję przeprowadza się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

