



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 131/02
C 07 D 295/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

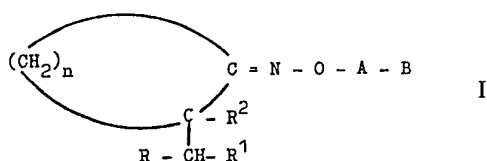
11

626 058

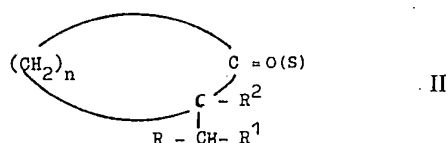
<p>②① Gesuchsnummer: 2236/76</p> <p>②② Anmeldungsdatum: 24.02.1976</p> <p>②④ Patent erteilt: 30.10.1981</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.10.1981</p>	<p>⑦③ Inhaber: Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)</p> <p>⑦② Erfinder: Dr. Zoltan Budai, Budapest II (HU) Aranka Lay-Konya, Budapest XIV (HU) Tibor Mezei, Budapest XXII (HU) Dr. Katalin Grasser, Budapest IX (HU) Enikő Szirt-Kiszelly, Budapest XIV (HU) Dr. Ibolya Kosoczky, Budapest XI (HU) Dr. Lujza E. Petocz, Budapest VIII (HU)</p> <p>⑦④ Vertreter: Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich</p>
--	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung von basischen Oximäthern.

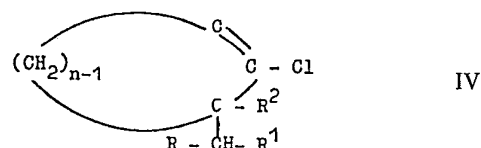
⑤⑦ Basische Oximäther der Formel



worin die Symbole A, B, n, R, R¹ und R² die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, werden erhalten indem man ein Keton oder Thioketon der Formel



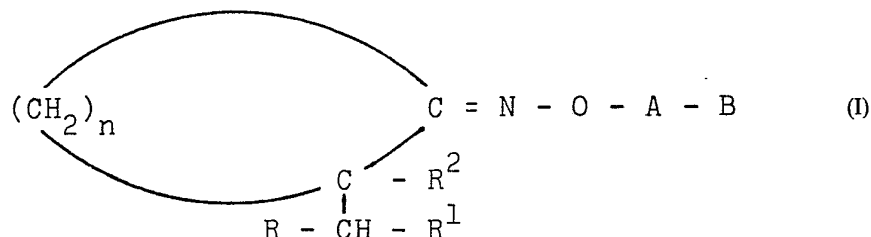
direkt mit dem Hydroxylaminderivat H₂N - O - A - B, mit Hydroxylamin und dann mit einem Halogenalkylamin Hal - A - B oder: zuerst mit Hydroxylamin, danach mit der Dihalogenverbindung Hal - CH₂ - A' - Hal' und danach mit dem Amin HB umgesetzt, oder durch Umsetzung der Chlorverbindung



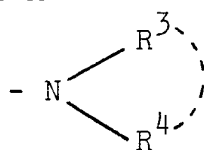
mit dem Hydroxylaminderivat H₂N - O - A - B. Bei geringer Toxizität sind die neuen Verbindungen durch interessante lokalanästhetische und spasmolytische Wirkung, Hemmwirkung gegen Nikotinlethaliät und Tetracorkampf und Antagonismus gegen Tetrabenazin ausgezeichnet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen basischen Oximäthern der Formel I

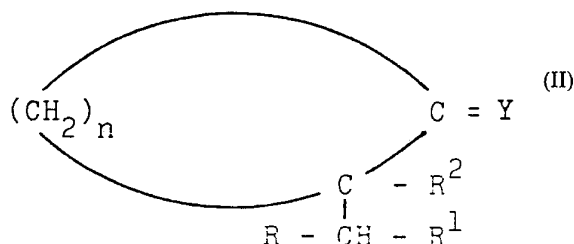


worin R einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine oder mehrere C₁₋₄-Alkoxyreste, Hydroxyl-, Nitro- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituierten Phenylrest, R¹ und R² je ein Wasserstoffatom oder beide zusammen eine Valenzbindung, A eine gerade oder verzweigte C₂₋₄-Alkylkette, und B eine Amino- oder eine Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe oder eine Gruppe der Formel VII



worin R³ und R⁴ zusammen eine C₄₋₇-Alkylkette bezeichnen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, wobei das Stickstoffatom einen C₁₋₃-Alkyl- oder einen Benzylsubstituenten tragen kann, und n eine ganze Zahl von 3 bis 10 darstellt, und ihren therapeutisch zulässigen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man

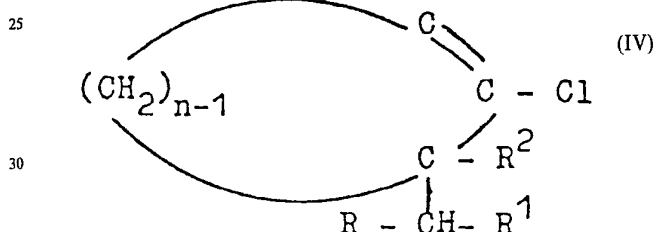
a) ein Keton oder Thiokeon der Formel II



15 worin R, R¹, R² und n die obigen Bedeutungen haben, während Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bezeichnet mit einem Hydroxylaminderivat der Formel III

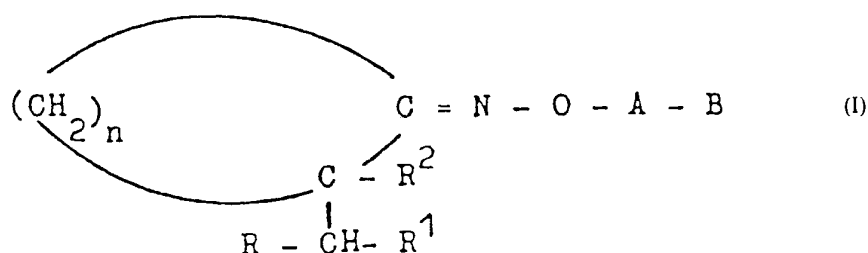


20 worin A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben reagieren lässt, oder
b) eine Chlorverbindung der Formel IV

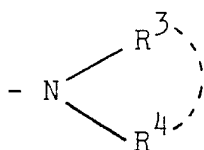


25 30 worin R, R¹, R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Hydroxylaminderivat der Formel III, in welcher Formel III A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren lässt und gegebenenfalls eine so erhaltene Base der Formel I in ein therapeutisch verwendbares Säureadditionssalz oder eine als Salz erhaltene Verbindung in die Base der Formel I überführt.

2. Verfahren zur Herstellung von neuen basischen Oximäthern der Formel I

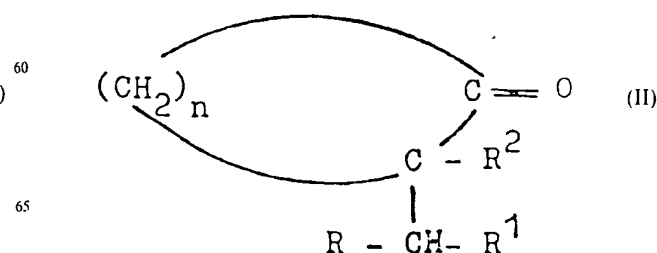


worin R einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine oder mehrere C₁₋₄-Alkoxyreste, Hydroxyl-, Nitro- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituierten Phenylrest, R¹ und R² je ein Wasserstoffatom oder beide zusammen eine Valenzbindung, A eine gerade oder verzweigte C₂₋₄-Alkylkette, und B eine Amino- oder eine Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe oder eine Gruppe der Formel VII

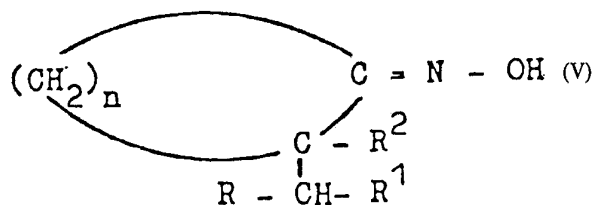


worin R³ und R⁴ zusammen eine C₄₋₇-Alkylkette bezeichnen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, wobei das Stickstoffatom einen C₁₋₃-Alkyl- oder ei-

55 60 nen Benzylsubstituenten tragen kann, und n eine ganze Zahl von 3 bis 10 darstellt, und ihren therapeutisch zulässigen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Keton der Formel II



mit Hydroxylamin in das Oxim der Formel V



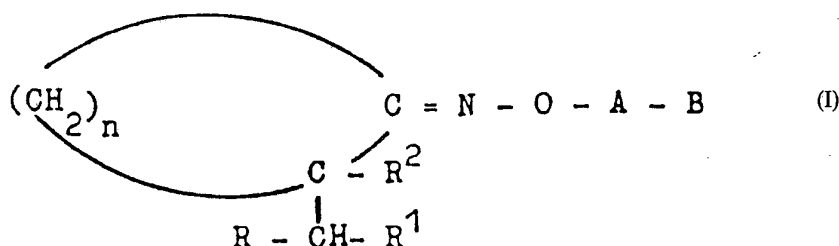
überführt,
worin R, R¹, R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und dieses mit einem Halogenalkylaminderivat der Formel VI

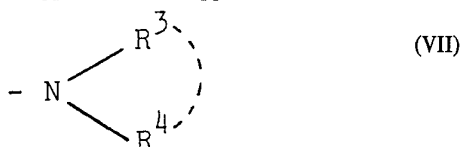


worin A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben, während
5 Hal ein Halogenatom bezeichnet, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines basischen Kondensierungsmittels reagieren lässt, und gegebenenfalls eine so erhaltene Base der Formel I in ein therapeutisch verwendbares Säureadditionssalz oder eine als Salz erhaltene Verbindung in die Base der Formel I überführt.

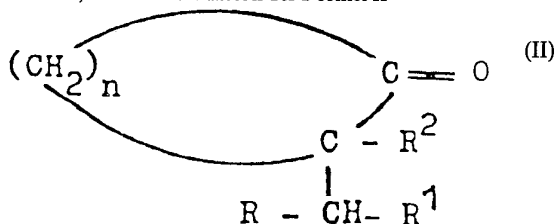
10 3. Verfahren zur Herstellung von neuen basischen Oximäthern der Formel I



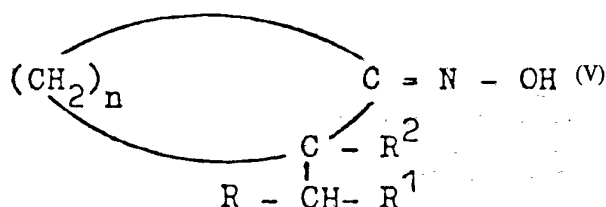
worin R einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine oder mehrere C₁₋₄-Alkoxyreste, Hydroxyl-, Nitro- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen substituierten Phenylrest, R¹ und R² je ein Wasserstoffatom oder beide zusammen eine Valenzbindung, A eine gerade oder verzweigte C₂₋₄-Alkylenkette, und B eine Amino- oder eine Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe oder eine Gruppe der Formel VII



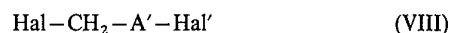
worin R³ und R⁴ zusammen eine C₄₋₇-Alkylenkette bezeichnen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom unterbrochen sein kann, wobei das Stickstoffatom einen C₁₋₃-Alkyl- oder einen Benzylsubstituenten tragen kann, und n eine ganze Zahl von 3 bis 10 darstellt, und ihren therapeutisch zulässigen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Keton der Formel II



mit Hydroxylamin in das Oxim der Formel V

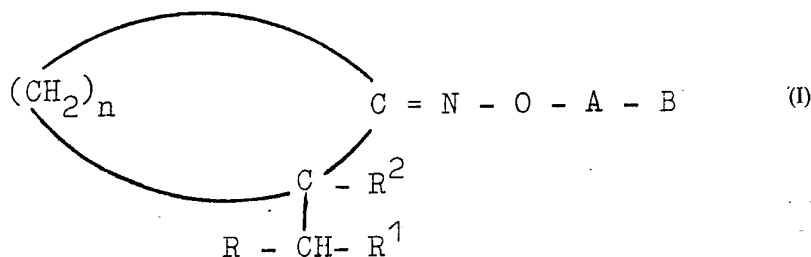


35 überführt,
worin R, R¹, R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, dieses mit einem Dihalogenalkan der Formel VIII



40 worin Hal und Hal' die selben oder unterschiedliche Halogenatome bezeichnen, während A' eine C₁₋₃-Alkylengruppe mit einer geraden oder verzweigten Kohlenstoffkette bezeichnet, reagieren lässt, und den erhaltenen Halogenalkyläther entsprechend der Bedeutung von
45 B aminiert, und gegebenenfalls eine so erhaltene Base der Formel I in ein therapeutisch verwendbares Säureadditionssalz oder eine als Salz erhaltene Verbindung in die Base der Formel I überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, über eine wertvolle Heilwirkung verfügenden Oximäthern der allgemeinen Formel I

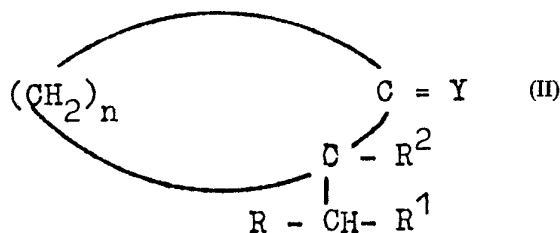


gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von therapeutisch zulässigen Salzen der Verbindungen der Formel I. Die allgemeine Formel I beschreibt natürlich auch alle möglichen optisch isomeren Stereoisomere und deren Gemische.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsmässig hergestellt, indem

a) ein Keton oder Thioketon der allgemeinen Formel II

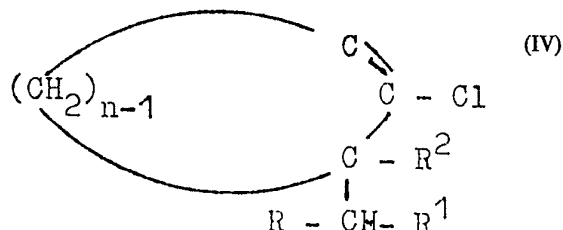


worin R, R¹, R² und n die obige Bedeutung haben, während Y ein Sauerstoff oder Schwefelatom bezeichnet mit einem Hydroxylamin-derivat der allgemeinen Formel III

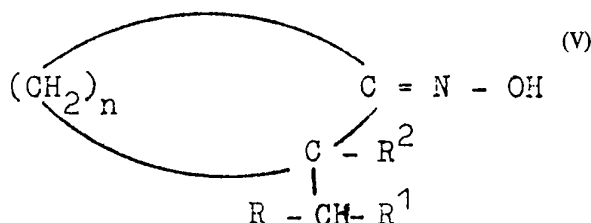


worin A und B die oben angeführten Bedeutungen haben reagieren lässt, oder

b) eine Chlorverbindung der allgemeinen Formel IV



worin R, R¹, R² und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Hydroxylamin-derivat der allgemeinen Formel III, worin A und B die oben angeführten Bedeutungen haben reagieren lässt, oder c) ein Keton der allgemeinen Formel II mit Hydroxylamin in das Oxim der allgemeinen Formel V



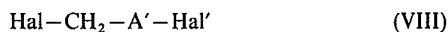
überführt,

worin R, R¹, R² und n die oben angeführten Bedeutungen haben, und dieses mit einem Halogenalkylamin-derivat der allgemeinen Formel VI



worin Hal ein Halogenatom, zweckmässig ein Chloratom bezeichnet, während A und B die oben angeführten Bedeutungen haben umsetzt, oder

d) ein Keton der allgemeinen Formel II mit Hydroxylamin in das Oxim der allgemeinen Formel V überführt, worin R, R¹, R² und n die obigen Bedeutungen besitzen dieses mit einem Dihalogenalkan der allgemeinen Formel VIII



worin Hal und Hal' die selben oder unterschiedlichen Halogenatome bezeichnen, während A' eine C₁₋₃-Alkylengruppe mit einer geraden oder verzweigten Kohlenstoffkette bezeichnet reagieren lässt, und dann den erhaltenen Halogenalkyläther entsprechend der Bedeutung von B aminiert. So erhaltene Basen können gegebenenfalls in therapeutisch zulässige Salze, im erfindungsgemässen Verfahren entstandene Salze in die Basen überführt werden.

Die als Ausgangssubstanz verwendeten Ketone der allgemeinen Formel II können z.B. nach J. Am. Chem. Soc. 77, 624 (1955) oder nach J. Chem. Soc. 1955, 1126, die Verbindungen der allgemeinen Formel III z.B. nach J. Pharm. Sci. 58, 138 (1969) hergestellt werden. Die Chlorverbindungen der Formel IV können durch die Reaktion von 2-(p-Chlorbenzal)-cyclohexanon mit Phosphorylchlorid erhal-

ten werden die Oxime der Formel V für Variante c) und d) werden nach Org. Synth. Coll. Vol. II. 70 hergestellt.

Die Reaktion der Verbindungen der Formel II und III wird vorzugsweise in einem reaktionsinerten Lösungsmittel oder in einem Gemisch von solchen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche inerten Lösungsmittel können z.B. Alkohole, zweckmässig Äthanol, ferner Pyridin, Triäthylamin usw. erwähnt werden. Die Temperatur der Reaktion ist binnen sehr weiten Grenzen variierbar. Obwohl die Reaktion sogar bei Zimmertemperatur abläuft, sind unseren Erfahrungen gemäss die optimalen Reaktionsgeschwindigkeiten beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches erreichbar.

Bei der Reaktion der Verbindungen der Formel III und IV kann man auch derart vorgehen, dass man die Komponenten in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base reagieren lässt.

15 Äther, z.B. Diäthyläther, Dibutyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan usw. oder aber aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan usw. sind als inerte Lösungsmittel verwendbar. Als Basen sind z.B. Pyridin, Triäthylamin, N-Methylmorpholin usw. anwendbar. Die Reaktion ist 20 sogar ohne inertes Lösungsmittel durchführbar, wobei nur die Base als Lösungsmittel dient. Die Temperatur der Reaktion ist binnen breiten Grenzen variierbar. Die obere Grenze wird durch den Siedepunkt des Reaktionsgemisches bestimmt.

Wird die Herstellung der Zielverbindungen unter Umsetzung der 25 Verbindungen der allgemeinen Formeln V und VI durchgeführt, so geht man vorzugsweise derart vor, dass man die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels durchführt. Als inerte Lösungsmittel können Benzol und seine Homologen, z.B. Toluol, Xylol, Kumol usw. erwähnt werden. In diesem Fall verwendet man zweckmässig Natriumamid oder Natriumhydrid als Kondensationsmittel. Natürlich kann man die gleichen Ergebnisse auch mit anderen Alkalimetallamiden oder -hydriden erreichen; auch ein Alkalimetall kann als Kondensationsmittel verwendet werden, wobei die Anwendung von Alkoholen, z.B. 30 von Äthanol, Propanol, Butanol usw., als Lösungsmittel geeignet ist. Wird ein Alkali-hydroxyd als Kondensationsmittel verwendet, so kann auch Wasser als Lösungsmittel dienen.

Bei der Reaktion zwischen Verbindungen der Formeln V und VIII kann man in einem reaktionsinerten Lösungsmittel oder in einem 40 Gemisch von solchen Lösungsmitteln arbeiten. Als inerte Lösungsmittel können Benzol und seine Homologen, z.B. Toluol, Xylol, Kumol usw. erwähnt werden. In diesem Fall verwendet man Natriumamid oder Natriumhydrid als Kondensierungsmittel. Das gleiche Ergebnis ist erreichbar, wenn man ein Alkalimetall als Kondensierungsmittel anwendet, wobei zweckmässig Äthanol als Lösungsmittel dienen kann. Der erhaltene Halogenalkyläther wird unter Druck in einem Autoklav in Gegenwart eines entsprechend gewählten Amins aminiert.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise in Säureadditionssalze oder quaternäre Ammoniumsalze übergeführt werden. Zur Herstellung der Additionssalze werden vorzugsweise physiologisch tolerierbare Säuren, z.B. Halogenwasserstoffe, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 55 Essigsäure, Propionsäure, Methansulfonsäure, Bernsteinsäure usw. verwendet. Zur Herstellung von quaternären Ammoniumverbindungen lässt man eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit zum Quaternieren geeigneten Verbindungen, z.B. mit einem Alkylhalogenid oder Methansulfonsäureester, reagieren.

60 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen sich in zahlreichen Tests als biologisch aktiv. Von diesen biologischen Wirkungen sind die lokalanästhetischen, spasmolytischen, Nikotin-lethaltät hemmenden, Tetrabenazinantagonisierenden und Tetracorkrampf hemmenden Wirkungen die bedeutendsten.

65 Die lokalanästhetische Wirkung wurde am *nervus ischiaticus* von Ratten nach der Methode von Truant und D'Amato [Truant, A.P. und Wiedling, S.: Acta Chirurgica Scand. 116, 351 (1958)] untersucht, wobei Lidocain als Bezugssubstanz angewendet wurde. Die

Anzahl der eine charakteristische motorische Paralyse aufweisenden Tiere und die Zeitdauer dieser Wirkung wurden registriert.
Die nachstehende Tabelle I zeigt die auf Lidocain bezogene relative

ve Wirkung und die bei Anwendung einer 0,5%igen bzw. 1%igen Konzentration des Wirkstoffes beobachteten Zeitdauer. Die bei oraler Verabreichung erhaltenen Toxizitätswerte sind auch angeführt.

Tabelle I

Verbindung (Beispiel)	LD ₅₀ (mg/kg)	Relative Wirkung	Wirkungsdauer (0,5%)	Wirkungsdauer (1%)
10	210	1,8	94 Minuten	127 Minuten
2	430	3,2	72 Minuten	111 Minuten
8	450	1,8	68 Minuten	96 Minuten
9	950	2,1	88 Minuten	113 Minuten
1	560	1,7	99 Minuten	115 Minuten
11	450	1,1	66 Minuten	129 Minuten
18	880	1,7	92 Minuten	160 Minuten
Lidocain	220	1,0	28 Minuten	52 Minuten

$$\text{Relative Wirkung} = \frac{\text{EC}_{50} \text{ Lidocain}}{\text{EC}_{50} \text{ der untersuchten Verbindung}}$$

20 117, 419 (1958)] bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle III angegeben.

Die spasmolytische Wirkung an Glattmuskeln wurde an isoliertem Ratten-Ileum nach der Methode von Brock und Mitarbeitern [Brock, N., Goks, J. und Lorenz, D.: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 215, 492 (1952)] bestimmt, wobei Papaverin als Bezugssubstanz diente. Zur Kennzeichnung der Wirkung der einzelnen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle II die auf Papaverin bezogenen relativen Wirkungsstärken und die bei oraler Verabreichung bestimmten LD₅₀-Werte angeführt.

Tabelle II

Verbindung (Beispiel)	LD ₅₀ oral	Relative Wirkung
14	325	3,01
21	650	2,43
13	550	2,42
27	650	2,21
16	1000	1,96
2	430	1,73
Papaverin	367	1,00

$$\text{Relative Wirkung} = \frac{\text{EC}_{50} \text{ Papaverin}}{\text{EC}_{50} \text{ der untersuchten Verbindung}}$$

Die Hemmung der Nikotinlethalität wurde an Mäusen, in Gruppen von je 10 Tieren, bei oraler Verabreichung nach der Methode von Stone [Stone, C.A. et al.: Arch. Intern. Pharmacodyn.

Tabelle III

Verbindung (Beispiel)	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	Therapeutischer Index
15	1450	40	36,3
38	600	47	12,8
5	1450	43	33,7
29	600	56	10,7
25	650	43	15,1
7	400	11	36,4
47	1900	100	19,0
51	1200	40	30,0
53	1000	70	14,3
Trihexyphenidyl (Artane)	365	40	9,13

$$\text{Therapeutischer Index} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

Die antiepileptische Wirkung wurde an Mäusen bei oraler Verabreichung untersucht. Der maximale Elektroschock (MES) wurde mittels kornealen Elektroden, nach der bekannten Methode von Swinyard [Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319-330 (1952)], während die Wirkung auf den Tetracorkrampf nach der modifizierten Methode von Banziger und Hane [Banziger, R. und Hane, L.D.: Arch. Int. Pharmacodyn. 167, 245-249 (1967)] untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV angegeben.

Tabelle IV

Verbindung (Beispiel)	LD ₅₀ (mg/kg)	MES ED ₅₀ (mg/kg)	Therapeutischer Index	Tetracorkrampfhemmung ED ₅₀ (mg/kg)	Therapeutischer Index
5	1450	150	9,7	50	29,0
32	1500	300	5,0	270	5,6
4	620	105	5,9	74	8,4
Trimethadion (Ptimal)	2100	490	4,3	400	5,3

Die Tetrabenazin-Reserpinantagonistische Wirkung wurde bei oraler Verabreichung an Mäusen untersucht, in Gruppen von je zehn Tieren. Die Hemmung bzw. Aufhebung der beobachteten maximalen

Dose wurde registriert, und die ED₅₀-Werte wurden auf Grund der Kurven von Dosen gegen Wirkung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle V angegeben.

Tabelle V

Verbindung (Beispiel)	LD ₅₀ (mg/kg)	Tetrabenazin- antagonistische Wirkung ED ₅₀ (mg/kg)	Therapeutischer Index	Reserpin- antagonistische Wirkung ED ₅₀ (mg/kg)	Therapeutischer Index
16	1000	70	14,3	80	12,5
1	560	80	7,0	27	20,7
38	600	120	5,0	18	33,0
30	900	34	26,5	über 180	5,0
32	1500	22	68,2	über 100	15,0
4	620	7	88,6	über 130	4,8
53	1000	28	36,0	etwa 250	4
Amitriptylin	225	13	17,3	65	3,5

In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2054235 sind Verbindungen vom 2-Halocycloalkanon-Typ mit fungizider Wirkung beschrieben. Diese Verbindungen wurden durch die Umsetzung der entsprechenden Oxime mit Säurehalogeniden hergestellt.

In der schweizerischen Patentschrift Nr. 512184 sind N-alkyl-carbamoyloximderivate beschrieben, die gegen Tierparasiten und ihre Larven angewendet werden können.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch das erfindungsgemässe Verfahren auf die beschriebenen Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1:

2-Benzal-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)cyclohexan

Eine Lösung von 20,1 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexanonoxim in 200 ml absolutem Toluol wird bei 85°C unter ständigem Rühren einer Suspension von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid in 50 ml absolutem Toluol tropfenweise hinzugefügt. Das Gemisch wird 2 Stunden lang bei 130°C gehalten, dann wird unter Fortsetzung des Rührens eine Lösung von 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid in 40% absolutem Toluol zugegeben. Nach einer weiteren sechsständigen Erwärmung wird die auf 30°C abgekühlte Toluollösung mit 100 ml Wasser gewaschen, und mit einer wässrigen Lösung von 15 g (0,1 Mol) Weinsäure extrahiert. Die auf 0–5°C abgekühlte wässrige Lösung wird demnächst mit Ammoniumhydroxyd auf pH 10 alkalisch gemacht, und die ausgeschiedene ölige Base mit Dichloräthan extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 19,6 g (68,6%)

Sdp.: 182–186°C bei 0,4 torr

Fumarat: Schmp. 134–135°C

Analyse: C₂₂H₃₀N₂O₅

Berechnet: C 65,81 H 7,53 N 6,98%

Gefunden: C 65,61 H 7,65 N 7,03%

Beispiel 2:

2-Benzal-1-(2'-diäthylaminoäthoxyimino)cyclohexan

Man geht wie im Beispiel 1 beschrieben vor, jedoch mit dem Unterschied, dass statt des Dimethylaminopropylchlorids 14,9 g (0,11 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid eingewogen werden.

Ausbeute: 16,8 g (62,4%) eines gelben Öls

Sdp.: 192–196°C bei 0,4 torr

Fumarat: Schmp. 110–112°C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₅

Berechnet: C 66,33 H 7,74 N 6,72%

Gefunden: C 66,16 H 7,87 N 6,75%

Beispiel 3:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclohexan

Man geht wie im Beispiel 1 beschrieben vor, jedoch mit dem

Unterschied, dass statt des Dimethylaminopropylchlorids 11,8 g (0,11 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid eingewogen werden.

Ausbeute: 20 g (73,9%) eines gelben Öls

Sdp.: 174–176°C bei 0,3 torr

Fumarat: Schmp. 140–142°C

Analyse: C₂₁H₂₈N₂O₅

Berechnet: C 64,92 H 7,27 N 7,21%

Gefunden: C 64,92 H 7,16 N 7,27%

Beispiel 4:

2-Benzal-1-(N-benzylpiperazinylpropoxyimino)cyclohexan

Eine Lösung von 20,1 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexanonoxim in 200 ml absolutem Toluol wird bei 85°C unter Rühren tropfenweise einer Suspension von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid in 50 ml absolutem Toluol zugefügt. Das Gemisch wird zwei Stunden lang bei 130°C gehalten, sodann mit einer Lösung von 27,8 g (0,11 Mol) N-Benzylpiperazinylpropylchlorid in 50 ml absolutem Toluol versetzt. Man lässt das Gemisch 12 Stunden lang bei 130°C reagieren, dann wird es abgekühlt und mit einer Lösung von 35 g Weinsäure in 150 ml Wasser geschüttelt, die wässrige Phase auf 0–5°C gekühlt, mit Ammoniumhydroxyd auf pH 10 alkalisch gemacht, und demnach mit Dichloräthan extrahiert. Von der nach Abdestillieren des Lösungsmittels zurückgebliebenen rohen Base wird das Fumarat ohne Destillieren bereitet.

Ausbeute: 35 g (84,3%)

Difumarat: Schmp. 196°C

Citrat: Schmp. 125–126°C

Maleinat: Schmp. 190°C (unter Zersetzung)

Tartrat: Schmp. 198–200°C

Jodmethylat: Schmp. 134–135°C (unter Zersetzung)

Hydrochlorid: Schmp. 211–212°C

Analyse: C₃₅H₄₃N₃O₉

Berechnet: C 64,70 H 6,67 N 6,46%

Gefunden: C 64,35 H 6,70 N 6,38%

Beispiel 5:

2-Benzal-1-(N-methylpiperazinylpropoxyimino)cyclohexan

Man geht nach dem Beispiel 4 vor, jedoch mit dem Unterschied, dass statt des N-Benzylpiperazinylpropylchlorids 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid eingewogen werden.

Ausbeute: 27,4 g (80,5%)

Difumarat: Schmp. 192°C

Analyse: C₂₉H₃₉N₃O₉

Berechnet: C 60,71 H 6,85 N 7,32%

Gefunden: C 60,58 H 7,28 N 7,36%

Beispiel 6:

2-Benzal-1-(3-morpholinopropoxyimino)cyclohexan

Man geht nach dem Beispiel 4 vor, jedoch mit dem Unterschied,

dass statt des N-Benzylpiperazinylpropylchlorids 18,0 g (0,11 Mol) N-(γ -Chlorpropyl)morpholin verwendet werden.

Ausbeute: 30,5 g (93%)

Fumarat: Schmp. 133-134° C

Analyse: C₂₄H₃₂N₂O₆

Berechnet: C 60,87 H 7,20 N 6,28%

Gefunden: C 60,44 H 7,35 N 6,32%

Beispiel 7:

1-(2'-Aminoäthoxyimino)-2-benzalcyclohexan

Einer von 9,2 g (0,4 Mol) Natriummetall und 200 ml absolutem Äthanol bereiteten Natriumäthylatlösung fügt man bei Zimmertemperatur 20,1 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexanonoxim und 23,2 g (0,2 Mol) β -Chloräthylaminhydrochlorid hinzu. Nach vierstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Natriumchlorid abfiltriert, und die Lösung in Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser gerührt, dann mit Chloroform extrahiert, und schliesslich eingengt.

Ausbeute: 25 g (50%)

Hemifumarat: Schmp. 165° C

Analyse: C₁₇H₂₂O₃N₂

Berechnet: C 67,50 H 7,20 N 9,27%

Gefunden: C 67,45 H 7,18 N 9,35%

Beispiel 8:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclopentan

Von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid und 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanonoxim wird in Toluollösung auf die übliche Weise ein Natriumsalz bereitet, sodann wird letzteres mit 11,8 g (0,11 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid versetzt. Des weiteren geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 16,1 g (62,2%) eines gelben Öls

Sdp.: 172-174° C bei 0,3 torr

Fumarat: Schmp. 125-127° C

Analyse: C₂₀H₂₆N₂O₅

Berechnet: C 64,18 H 7,00 N 7,48%

Gefunden: C 64,33 H 7,13 N 7,43%

Beispiel 9:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminopropoxyimino)cyclopentan

Von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid und 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanonoxim wird in Toluollösung ein Natriumsalz bereitet, sodann wird letzteres mit 18,2 g (0,17 Mol) Dimethylaminopropylchlorid versetzt. Des weiteren geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 23,65 g (57,9%) eines gelben viskosen Öls

Sdp.: 193-194° C bei 0,4 torr

Fumarat: Schmp. 122-124° C

Analyse: C₂₁H₂₈N₂O₂

Berechnet: C 64,95 H 7,26 N 7,21%

Gefunden: C 64,93 H 7,20 N 7,08%

Beispiel 10:

2-Benzal-1-(2'-diäthylaminoäthoxyimino)cyclopentan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanonoxim und 14,9 g (0,11 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 26,8 g (75%)

Sdp.: 178-180° C bei 0,3 torr

Fumarat: Schmp. 123-124° C

Analyse: C₂₂H₃₀N₂O₅

Berechnet: C 65,65 H 7,51 N 6,96%

Gefunden: C 65,83 H 7,67 N 6,95%

Beispiel 11:

2-Benzal-1-(2'-diisopropylaminoäthoxyimino)cyclopentan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanonoxim und 18,01 g (0,11 Mol) Diisopropylaminoäthylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 18,7 g (59,4%)

Sdp.: 197-198° C bei 0,3 torr

Fumarat: Schmp. 123-125° C

Analyse: C₂₄H₃₄N₂O₅

Berechnet: C 66,97 H 7,96 N 6,51%

Gefunden: C 66,73 H 7,95 N 6,46%

Beispiel 12:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cycloheptan

Man geht nach Beispiel 1 vor, jedoch mit dem Unterschied, dass man sinngemäss 21,5 (0,1 Mol) 2-Benzalcycloheptanonoxim und 11,8 g (0,11 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid einwägt.

Ausbeute: 20 g (69,6%)

Fumarat: Schmp. 130-132° C

Analyse: C₂₂H₃₀N₂O₅

Berechnet: C 65,60 H 7,52 N 6,98%

Gefunden: C 65,60 H 7,73 N 6,87%

Beispiel 13:

2-Benzal-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)cycloheptan

Man geht nach Beispiel 1 vor, jedoch mit dem Unterschied, dass man statt des 2-Benzalcyclohexanonoxims 21,5 g (0,1 Mol) 2-Benzalcycloheptanonoxim verwendet.

Ausbeute: 16,7 g (72,4%) eines gelben Öls

Sdp.: 178-180° C bei 0,2 torr

Fumarat: Schmp. 134-135° C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₅

Berechnet: C 66,34 H 7,74 N 6,72%

Gefunden: C 66,23 H 7,80 N 6,66%

Beispiel 14:

2-Benzal-1-(2'-diisopropylaminoäthoxyimino)cycloheptan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 21,5 g (0,1 Mol) 2-Benzalcycloheptanonoxim und 17,95 g (0,11 Mol) Diisopropylaminoäthylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 26,0 g (76,2%) eines gelben Öls

Fumarat: Schmp. 132-134° C

Analyse: C₂₆H₃₈N₂O₅

Berechnet: C 68,08 H 8,35 N 6,11%

Gefunden: C 68,16 H 8,46 N 6,07%

Beispiel 15:

1-(3'-Dimethylaminopropoxyimino)-2-(p-chlorbenzal)-cycloheptan

Man geht wie im Beispiel 1 beschrieben vor, jedoch mit dem Unterschied, dass man statt des 2-Benzalcyclohexanonoxims 24,9 g (0,1 Mol) 2-(p-Chlorbenzal)cycloheptanonoxim einwägt.

Ausbeute: 16,06 g (60,1%) eines gelben Öls

Fumarat: Schmp. 159-160° C

Analyse: C₂₃H₃₁ClN₂O₅

Berechnet: C 61,22 H 6,94 N 6,22 Cl 7,86%

Gefunden: C 61,44 H 7,09 N 6,12 Cl 7,86%

Beispiel 16:

1-(3'-Dimethylaminopropoxyimino)-2-(p-methoxybenzal)-cycloheptan

Man geht nach Beispiel 1 vor, jedoch mit dem Unterschied, dass man statt des 2-Benzalcylohexanonoxims 24,5 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cycloheptanonoxim einwägt.

Ausbeute: 15,6 g (67,5%) eines gelben Öls

Fumarat: Schmp. 133-135° C

Analyse: C₂₄H₃₄N₂O₆

Berechnet: C 64,57 H 7,67 N 6,27%

Gefunden: C 64,39 H 7,84 N 6,18%

Beispiel 17:

1-(2'-Diäthylaminoäthoxyimino)-2-(o-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(o-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 14,9 g (0,11 Mol) Di-äthylaminoäthylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 21 g (65,1%)

Fumarat: Schmp. 142-143° C

Cyclamat: Schmp. 126-127° C

Analyse: C₂₄H₃₄N₂O₆

Berechnet: C 64,50 H 7,64 N 6,28%

Gefunden: C 64,02 H 8,08 N 6,23%

Beispiel 18:

1-(3'-Dimethylaminopropoxyimino)-2-(o-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 22,6 g (71,6%)

Sdp.: 185-190° C bei 0,05 torr

Fumarat: Schmp. 122-123° C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₆

Berechnet: C 63,86 H 7,45 N 6,48%

Gefunden: C 63,78 H 7,67 N 6,42%

Beispiel 19:

1-(3'-Dimethylaminopropoxyimino)-2-(m-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(m-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 28,2 g (39,3%)

Fumarat: Schmp. 115-116° C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₆

Berechnet: C 63,86 H 7,45 N 6,48%

Gefunden: C 63,42 H 7,27 N 6,45%

Beispiel 20:

1-(2'-Methyl-3'-dimethylaminopropoxyimino)-2-(p-methoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 16,5 g (0,11 Mol) Dimethylaminoisobutylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 22,4 g (68%)

Sdp.: 189° C bei 0,05 torr

Fumarat: Schmp. 153-154° C

Analyse: C₂₃H₃₄N₂O₆

Berechnet: C 64,74 H 7,66 N 6,26%

Gefunden: C 64,34 H 7,73 N 6,30%

Beispiel 21:

1-(2'-Methyl-3'-dimethylaminopropoxyimino)-2-(o-methoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(o-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 16,5 g (0,11 Mol) Dimethylaminoisobutylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 30,0 g (90%)

Fumarat: Schmp. 159-160° C

Maleinat: Schmp. 113-114° C

Analyse: C₂₄H₃₄N₂O₆

Berechnet: C 64,74 H 7,66 N 6,26%

Gefunden: C 64,25 H 7,54 N 6,38%

Beispiel 22:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-(o-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(o-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 35,2 g (95%)

Fumarat: Schmp. 189-191° C

Analyse: C₃₀H₄₁N₃O₁₀

Berechnet: C 59,69 H 6,85 N 6,96%

Gefunden: C 59,43 H 7,00 N 6,92%

Beispiel 23:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-(m-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(m-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 31,2 g (84,2%)

Fumarat: Schmp. 187-189° C

Analyse: C₃₀H₄₁N₃O₁₀

Berechnet: C 59,69 H 6,85 N 6,96%

Gefunden: C 59,45 H 7,00 N 6,81%

Beispiel 24:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-(p-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 30,5 g (82,5%)

Fumarat: Schmp. 190° C

Analyse: C₃₀H₄₁N₃O₁₀

Berechnet: C 59,69 H 6,85 N 6,96%

Gefunden: C 59,54 H 6,65 N 6,92%

Beispiel 25:

1-(N-Benzylpiperazinylpropoxyimino)-2-(m-methoxybenzal)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(m-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 27,8 g (0,11 Mol) N-Benzylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 21,3 g (95,5%)

Difumarat: Schmp. 195-197° C

Analyse: C₃₆H₄₅N₃O₁₀

Berechnet: C 63,61 H 6,67 N 6,18%

Gefunden: C 63,90 H 6,78 N 6,12%

Beispiel 26:

1-[2'-Methyl-3'-(4''-methylpiperazinylpropoxyimino)]-2-(p-methoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 21,0 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylisobutylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 32,5 g (84,4%)

Difumarat: Schmp. 186-190° C

Analyse: C₃₁H₄₃N₃O₁₀

Berechnet: C 60,28 H 7,01 N 6,81%

Gefunden: C 59,92 H 7,25 N 6,74%

Beispiel 27:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-(3',4'-dimethoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 26,1 g (0,1 Mol) 2-(3',4'-dimethoxybenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 34,1 g (85%)

Difumarat: Schmp. 186-188° C

Analyse: C₃₁H₄₃N₃O₁₁

Berechnet: C 58,76 H 6,84 N 6,63%

Gefunden: C 58,58 H 6,64 N 6,61%

Beispiel 28:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-(3',4',5'-trimethoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 29,1 g (0,1 Mol) 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 39,0 g (90,5%)

Difumarat: Schmp. 185-186° C

Cyclamat: Schmp. 166-167° C

Analyse: C₃₂H₄₅N₃O₁₂

Berechnet: C 57,92 H 6,83 N 6,33%

Gefunden: C 58,24 H 7,00 N 6,30%

Beispiel 29:

1-(N-Benzylpiperazinylpropoxyimino)-2-(3',4',5'-trimethoxybenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 29,1 g (0,1 Mol) 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzal)cyclohexanonoxim und 27,8 g (0,11 Mol) N-Benzylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 46,5 g (92%)

Difumarat: Schmp. 188-189° C

Analyse: C₃₈H₄₉N₃O₁₂

Berechnet: C 61,6 H 6,7 N 5,7%

Gefunden: C 61,5 H 6,9 N 5,63%

Beispiel 30:

1-(Dimethylaminopropoxyimino)-2-(p-chlorbenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,5 g (0,1 Mol) 2-(p-Chlorbenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 24,3 g (76%)

Fumarat: Schmp. 142-143° C

Analyse: C₂₂H₂₉ClN₂O₅

Berechnet: C 60,47 H 6,69 Cl 8,11 N 6,41%

Gefunden: C 60,67 H 6,87 Cl 8,2 N 6,43%

Beispiel 31:

1-(Dimethylaminopropoxyimino)-2-(m-Chlorbenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,5 g (0,1 Mol) 2-(m-Chlorbenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 23,0 g (72%)

Fumarat: Schmp. 142-144° C

Analyse: C₂₂H₂₉ClN₂O₅

Berechnet: C 60,47 H 6,69 Cl 8,11 N 6,41%

Gefunden: C 60,58 H 6,90 Cl 8,20 N 6,22%

Beispiel 32:

1-(Dimethylaminopropoxyimino)-2-(o-chlorbenzal)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,5 g (0,1 Mol) 2-(o-Chlorbenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 21,5 g (67,2%)

Fumarat: Schmp. 112-113° C

Analyse: C₂₂H₂₉ClN₂O₅

Berechnet: C 60,47 H 6,69 Cl 8,11 N 6,41%

Gefunden: C 60,25 H 6,47 Cl 8,10 N 6,35%

Beispiel 33:

2-Benzyl-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, doch verwendet man dabei 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 20,2 g (0,1 Mol) 2-Benzylcyclohexanonoxim und 11,83 g (0,11 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid.

Ausbeute: 20,4 g (74,5%)

Sdp.: 174-176° C bei 0,3 torr

Fumarat: Schmp. 133-134° C

Analyse: C₂₁H₃₀N₂O₅

Berechnet: C 64,52 H 7,75 N 7,18%

Gefunden: C 64,71 H 7,80 N 7,15%

Beispiel 34:

2-Benzyl-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, doch verwendet man dabei 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 20,2 g (0,1 Mol) 2-Benzylcyclohexanonoxim und 13,36 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid.

Ausbeute: 23,7 g (82,3%)

Sdp.: 172-174° C bei 0,4 torr

Fumarat: Schmp. 134-136° C

Analyse: C₂₂H₃₂N₂O₅

Berechnet: C 65,4 H 8,32 N 6,97%

Gefunden: C 65,5 H 8,10 N 6,95%

Beispiel 35:

DL-2-Benzyl-1-(2'-methyl-3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, doch verwendet man dabei 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 20,2 g (0,1 Mol) 2-Benzylcyclohexanonoxim und 14,91 g (0,11 Mol) 2-Methyl-3-dimethylaminopropylchlorid.

Ausbeute: 24,1 g (80,0%)

Sdp.: 150-155° C bei 0,05 torr

Fumarat: Schmp. 166-167° C

Analyse: C₂₃H₃₄N₂O₅

Berechnet: C 66,1 H 8,15 N 6,7%

Gefunden: C 66,3 H 8,29 N 6,6%

Beispiel 36:

DL-2-(p-Methoxybenzyl)-1-(2'-methyl-3'-dimethylamino-propoxy)cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, doch verwendet man dabei 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,63 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzyl)cyclohexanonoxim und 14,91 g (0,11 Mol) 2-Methyl-3-dimethylaminopropylchlorid.

Ausbeute: 26,9 g (81,0%)

Sdp.: 168-170° C bei 0,05 torr

Analyse: C₂₄H₃₆N₂O₆

Berechnet: C 64,3 H 8,10 N 6,25%

Gefunden: C 64,4 H 8,25 N 6,18%

Beispiel 37:

2-(p-Methoxybenzyl)-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, doch verwendet man dabei 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,63 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzyl)cyclohexanonoxim und 13,36 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid.

Ausbeute: 22,65 g (72%)

Sdp.: 184-185° C bei 0,4 torr

Fumarat: Schmp. 89-91° C

Analyse: C₂₃H₃₄N₂O₆

Berechnet: C 63,75 H 7,80 N 6,45%

Gefunden: C 63,50 H 7,76 N 6,45%

Beispiel 38:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclopentan

34,4 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanon und 35,4 g (0,2 Mol) Dimethylaminoäthoxyaminhydrochlorid werden in einem Gemisch von 300 ml absolutem Äthanol und 150 ml Pyridin drei Stunden lang gekocht, dann in Vakuum eingengt. Der Rückstand wird alkalisch gemacht, die Base mit Chloroform extrahiert, und das Lösungsmittel demnach abdestilliert.

Ausbeute: 50 g (95,2%)

Fumarat: Schmp. 126-127° C

Analyse: C₂₀H₂₆C₂O₃

Berechnet: C 64,18 H 7,00 N 7,48%

Gefunden: C 64,03 H 7,25 N 7,39%

Beispiel 39:

2-Benzal-1-(2'-methyl-3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

Man geht nach Beispiel 1 vor, jedoch mit dem Unterschied, dass man statt des Dimethylaminopropylchlorids 16,5 g (0,11 Mol) Dimethylaminoisobutylchlorid verwendet.

Ausbeute: 21 g (70%) eines gelben Öls

Sdp.: 182° C bei 0,4-0,5 torr

Fumarat: Schmp. 77-78° C

Citrat: Schmp. 98-99° C

Jodmethylat: Schmp. 163-164° C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₅

Berechnet: C 66,33 H 7,74 N 6,72%

Gefunden: C 66,18 H 7,82 N 6,66%

Beispiel 40:

2-Benzal-1-[2'-methyl-3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 20,1 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexanonoxim und 20,76 g (0,11 Mol) 2-Methyl-3-(4''-methylpiperazinyl)propylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 29,5 g (83%) eines blassgelben Öls

Difumarat: Schmp. 190-191° C

Analyse: C₃₀H₄₁N₃O₉

Berechnet: C 61,31 H 7,03 N 7,15%

Gefunden: C 61,15 H 7,19 N 7,28%

Beispiel 41:

2-(p-Methoxybenzal)-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Methoxybenzal)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 24,5 g (77,5%)

Fumarat: Schmp. 125-126° C

Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₆

Berechnet: C 63,94 H 7,92 N 6,47%

Gefunden: C 64,00 H 7,83 N 6,41%

Beispiel 42:

2-(m-Chlorbenzal)-1-[3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,5 g (0,1 Mol) 2-(m-Chlorbenzal)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 26,8 g (71,4%)

Difumarat: Schmp. 194-196° C

Analyse: C₂₉H₃₈ClN₃O₉

Berechnet: C 57,25 H 6,3 Cl 5,84 N 6,4%

Gefunden: C 57,10 H 6,2 Cl 5,73 N 6,29%

Beispiel 43:

2-(o-Chlorbenzal)-1-(3'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,5 g (0,1 Mol) 2-(o-Chlorbenzal)cyclohexanonoxim und 11,8 g (0,11 Mol) Dimethylaminoäthylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 23,38 g (76,25%)

Fumarat: Schmp. 126-128° C

Analyse: C₂₁H₂₄ClN₂O₅

Berechnet: C 59,64 H 5,72 Cl 8,39 N 6,62%

Gefunden: C 59,52 H 5,90 Cl 8,40 N 6,58%

Beispiel 44:

2-(p-Chlorbenzyl)-1-[3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,74 g (0,1 Mol) 2-(p-Chlorbenzyl)cyclohexanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 33,8 g (89,5%)

Difumarat: Schmp. 194-195° C

Analyse: C₂₉H₄₀ClN₃O₉

Berechnet: C 57,09 H 6,60 Cl 5,31 N 6,89%

Gefunden: C 57,13 H 6,82 Cl 5,77 N 6,84%

Beispiel 45:

2-(p-Chlorbenzyl)-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 23,7 g (0,1 Mol) 2-(p-Chlorbenzyl)cyclohexanonoxim und 13,3 g (0,11 Mol) Dimethylaminopropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 25,4 g (79%) eines gelben Öls

Sdp.: 160° C bei 0,2 torr

Fumarat: Schmp. 143-144° C

Analyse: $C_{22}H_{31}ClN_2O$

Berechnet: C 62,25 H 7,37 Cl 8,35 N 3,30%

Gefunden: C 62,37 H 7,40 Cl 8,27 N 3,28%

Beispiel 46:

2-Benzal-1-[3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cycloheptan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 21,5 g (0,1 Mol) 2-Benzalcycloheptanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 26,5 g (72,5%)

Difumarat: Schmp. 196-197°C (unter Zersetzung)

Analyse: $C_{30}H_{41}N_3O_9$

Berechnet: C 61,31 H 7,03 N 7,15%

Gefunden: C 61,20 H 6,94 N 7,10%

Beispiel 47:

2-Benzal-1-[3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cyclopentan

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 1 vor.

Ausbeute: 31,3 g (95,8%)

Difumarat: Schmp. 205-206°C (unter Zersetzung)

Analyse: $C_{28}H_{37}N_3O_9$

Berechnet: C 60,09 H 6,66 N 7,51%

Gefunden: C 59,83 H 6,50 N 7,53%

Beispiel 48:

2-Benzal-1-(2'-dimethylaminoäthoxyimino)cyclohexan

20,23 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexathion und 17,7 g (0,1 Mol) Dimethylaminoäthoxyaminhydrochlorid werden in einem Gemisch von 150 ml absolutem Äthanol und 75 ml wasserfreiem Pyridin einige Stunden lang gekocht, dann in Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Einengungsrückstand wird mit einer wässrigen Alkalihydroxyldlösung bis pH 10 alkalisch gemacht, die Base mit Dichloräthan extrahiert, sodann das Extrakt vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 22,3 g (81,5%) eines blassgelben Öls

Sdp.: 174-176°C bei 0,3 torr

Das als Ausgangssubstanz verwendete 2-Benzalcyclohexathion wird auf folgende Weise hergestellt:

60 g (0,565 Mol) frisch destillierten Benzaldehyd und 101,5 g (0,89 Mol) Cyclohexathion lässt man in Gegenwart von 20 g Kaliumhydroxyd in 350 ml Wasser 3 Stunden lang beim Siedepunkt reagieren, dann neutralisiert man das auf Zimmertemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch mit 70 ml 18%iger Salzsäure. Danach extrahiert man das Gemisch mit 3 × 50 ml Dichloräthan, vereinigt die Extrakte und entfernt das Lösungsmittel in Vakuum. Den Rückstand reinigt man schliesslich durch Fraktionierung in Vakuum.

Ausbeute: 112,5 g (62,5%) eines gelben, langsam kristallisierenden Öls

Sdp.: 152-157°C bei 0,4 torr

Beispiel 49:

2-(p-Chlorbenzal)-1-(3'-dimethylaminopropoxyimino)-cyclohexan

17,6 g (0,08 g) 2-(p-Chlorbenzal)cyclohexanon werden mit 65 ml Phosphoroxychlorid eine Stunde lang bei 100°C gehalten, dann wird das überschüssige Phosphoroxychlorid in Vakuum bei 50°C abdestilliert. Zum Rückstand werden 65 ml wasserfreies Pyridin und 19,8 g (0,11 Mol) 3-Dimethylaminopropoxyamindihydrochlorid bei einer Temperatur zwischen 0 und 10°C zugefügt. Das Gemisch wird eine Stunde lang bei 50°C gehalten, dann eine weitere Stunde lang gekocht. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, und die Lösung mit einer 2n Natriumhydroxyldlösung alkalisch gemacht, dann mit

3 × 35 ml Dichloräthan extrahiert. Die vereinigten Dichloräthanlösungen werden vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 27,2 g (85%) eines gelben, viskosen Öls

Fumarat: Schmp. 142-143°C.

Beispiel 50:

2-Benzal-1-[2'-methyl-3'-(4''-methylpiperazinyl)propoxyimino]cyclohexan

Eine Lösung von 20,1 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclohexanonoxim in 200 ml absolutem Toluol wird bei 85°C unter ständigem Rühren tropfenweise einer Suspension von 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid in 50 ml absolutem Toluol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gekocht, dann werden 18,86 g (0,11 Mol) 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan dem Reaktionsgemisch zugefügt, und das Kochen wird noch einige Stunden lang fortgesetzt. Dann wird das Gemisch auf 80°C abgekühlt, eine Lösung von 11 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazin in 20 ml absolutem Toluol tropfenweise zugefügt, und das Reaktionsgemisch weitere sechs Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen und Waschen mit Wasser wird eine Lösung von 22 g Fumarsäure in 220 ml absolutem Äthanol der Toluollösung zugegeben, und nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert.

Ausbeute an Difumarat: 48 g (81,7%)

Schmp.: 190-191°C.

Das Produkt ist mit dem im Beispiel 40 beschriebenen Produkt identisch.

Beispiel 51:

1-(N-Methylpiperazinylpropoxyimino)-2-benzalcyclooctan-difumarat

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 22,9 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclooctanonoxim und 19,5 g (0,11 Mol) N-Methylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 33,8 g (95%)

Fumarat: Schmp. 206-207°C

Analyse: $C_{31}H_{43}N_3O_9$

Berechnet: C 61,88 H 7,20 N 6,98%

Gefunden: C 61,38 H 7,05 N 6,92%

Beispiel 52:

1-(N-Dimethylaminoäthoxyimino)-2-(p-nitrobenzal)cyclohexan-fumarat

Ausgehend aus 17,7 g (0,1 Mol) Dimethylaminoäthoxyaminhydrochlorid und 23,1 g (0,1 Mol) 2-(p-Nitrobenzal)cyclohexanon, geht man übrigens vollkommen nach Beispiel 48 vor.

Ausbeute: 21 g (70%)

Fumarat: Schmp. 148-150°C

Analyse: $C_{21}H_{27}N_3O_6$

Berechnet: C 60,42 H 6,52 N 10,07%

Gefunden: C 60,57 H 6,48 N 9,92%

Beispiel 53:

2-Benzal-1-[3'-(4''-benzylpiperazinyl)propoxyimino]cyclopentandifumarat

Ausgehend aus 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 18,7 g (0,1 Mol) 2-Benzalcyclopentanoxim und 27,8 g (0,11 Mol) N-Benzylpiperazinylpropylchlorid, geht man nach Beispiel 4 vor.

Ausbeute: 37,4 g (94%)

Difumarat: Schmp. 210-211°C

Analyse: $C_{34}H_{41}N_3O_9$

Berechnet: C 64,22 H 6,50 N 6,61%

Gefunden: C 64,12 H 6,61 N 6,60%