

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152284 B



(21) Patentansøgning nr.: 4526/81

(22) Indleveringsdag: 13 okt 1981

(24) Løbedag: 21 maj 1981

(41) Alm. tilgængelig: 10 dec 1981

(44) Fremlagt: 15 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: PCT/EP 81/00055

(86) International indleveringsdag: 21 maj 1981

(85) Videreførelsesdag: 13 okt 1981

(30) Prioritet: 30 maj 1980 NL 8003141

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 87/458
C 07 C 91/28
C 07 C 93/14
C 07 C 93/26
C 07 D 233/58

(71) Ansøger: *AKZO N.V.; Jssellaan 82; Arnhem, NL

(72) Opfinder: Johannes Hubertus *Wieringa; NL, Frans Abraham Van der *Vlugt; NL

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af tricykliske aminer

(56) Fremdragne publikationer

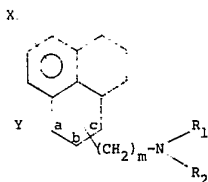
0 eller 1, eller syreadditionssalte deraf, fremstilles på i og for sig kendt vis.

Forbindelserne udviser værdifulde CNS- og kardiovaskulære egenskaber.

(57) Sammendrag:

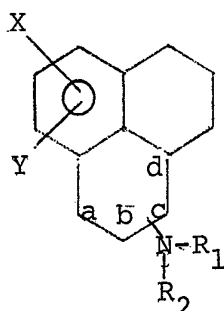
4526-81

Tricykliske forbindelser med formlen



hvor substituenten $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ findes i en af stillingerne vist med a, b eller c, X og Y er hydrogen, alkyl (1-6 C), alkoxy (1-6 C), halogen, hydroxy eller acyloxy, eller både X og Y i vicinale stillinger også kan være en methylenedioxygruppe, R_1 og R_2 er hydrogen eller alkyl (1-6 C) eller $R_1 + R_2$ sammen med nitrogenatomet er en heterocyklisk 5- eller 6-ring, der eventuelt kan indeholde et andet nitrogenatom eller et oxygenatom, og m er tallet

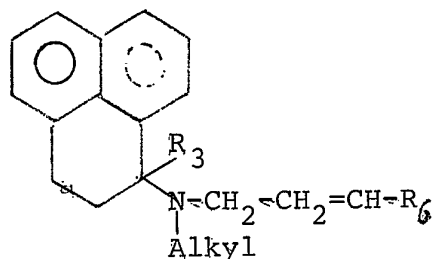
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte CNS og kardiovaskulært aktive tricykliske aminer med den almene formel



(I)

eller syreadditionssalte deraf, hvor substituenten $-NR_1R_2$ findes i en af stillingerne vist med a, b eller c, X og Y er hydrogen, alkyl (1-6C), alkoxy (1-6C), halogen, hydroxy eller acyloxy afledt af en lavere alkansyre (1-6C), eller phenylalkansyre (1-4C), R_1 og R_2 er hydrogen eller alkyl (1-6C), eller $R_1 + R_2$ sammen med nitrogenatomet er en heterocyklisk 5- eller 6-leddet ring, der eventuelt kan indeholde et andet nitrogenatom eller et oxygenatom.

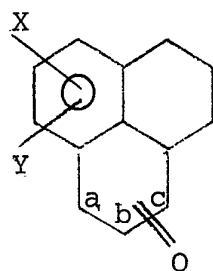
Fra EP 0.000.896 kendes forbindelser med den almene formel



hvor $R_3 = H$ eller alkyl, og $R_6 =$ aromatisk ring. Disse forbindelser har imidlertid antitumorkræft virkning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

a) en forbindelse med den almene formel



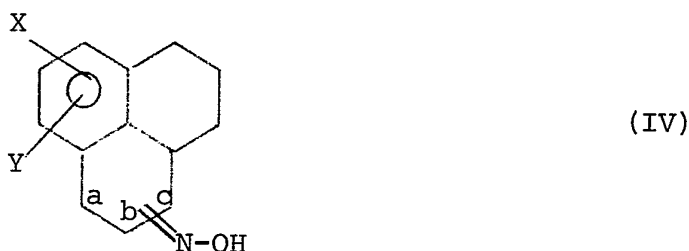
(II)

hvor oxogruppen findes i en af stillingerne a, b eller c, og X og Y har de ovennævnte betydninger, bringes til at reagere med formamid, alkylformamid, dialkylformamid eller en amin med formelen



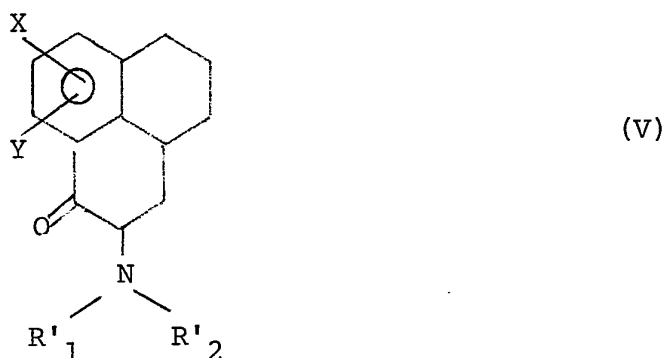
hvor R_1 og R_2 har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf, i nærværelse af et reduktionsmiddel, eller

b) en forbindelse med formelen



hvor oximgruppen findes i en af stillingerne a, b eller c, og X og Y har den ovennævnte betydning, reduceres, eller

c) en forbindelse med formelen



hvor X og Y har den ovennævnte betydning, og R'_1 og R'_2 har samme betydning som R_1 og R_2 defineret ovenfor eller repræsenterer en N-beskyttende gruppe, reduceres, om nødvendig efter-

fulgt af fraspaltning af den beskyttende gruppe, hvorefter forbindelsen fremkommet ved en af varianterne a) - c), eventuelt

- 5 i) alkyleres ved nitrogenatomet, hvis R_1 eller R_2 er hydrogen.
ii) acyleres, hvis X og/eller Y er hydroxy
iii) hydrolyseres, hvis X og/eller Y er alkoxy eller acyloxy
iv) adskilles i stereoisomere eller enantiomere, og/eller
10 v) omdannes til et farmaceutisk anvendeligt syreadditions-salt.

Reduktionsmidlet til fremgangsmåde a) kan f.eks. være myresyre, et metalhydrid, såsom $LiAlH_4$, $NaBH_4$ eller $Na(CN)BH_3$ eller
15 hydrogen i nærværelse af en katalysator, såsom platin eller palladium på kulstof.

Reduktionen af oximen (IV) ved fremgangsmåde b) kan f.eks. udføres med lithiumaluminiumhydrid, med natrium eller med natriumamalgam i alkohol, eller ved hjælp af katalytisk hydrogen-
20 nering.

Reduktionen af forbindelsen med formlen (V) kan udføres på sædvanlig måde, f.eks. ved hjælp af katalytisk hydrogenering eller ved hjælp af Wolff-Kishner eller Clemmensen reduktion
25 eller ved hydrogenolyse af den tilsvarende dialkylthioacetal, om nødvendigt efterfulgt af fraspaltning af den beskyttende gruppe.

For fuldstændigheds skyld er fremstillingen af udgangsketonerne af formlen II vist skematisk på principdiagrammet på side
30 24.

Aminer af den almene formel III, der kan anvendes i ovennævnte fremgangsmåder til fremstillingen er f.eks.: Ammo-
niak, methylamin, dimethylamin, ethylamin, diethylamin,
35 isopropylamin, propylamin, dipropylamin, butylamin, dibutyl-

amin, tertiær butylamin, pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, piperidin, imidazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolidin, piperazin, morfolin, N-alkylpiperaziner og N-phenylpiperazin.

5 Forbindelserne af formlen I indeholder 2 kirale carbonatomer (stilling d og det sted, hvor aminogruppen er bundet til ringen), således at to racemater (et cis-racemat og et trans-racemat) og fire optisk aktive forbindelser I er mulige. Disse forskellige stereoisomere og enantiomere kan alle fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Cis- og
10 trans-forbindelserne I kan adskilles på den sædvanlige måde ved fraktioneret krystallisation, søjlekromatografi, præparativ tyndtlagskromatografi eller delingskromatografi. Et racemat I kan opspaltes på sædvanlig måde til de optiske antipoder, f.eks. ved hjælp af en optisk aktiv syre.

15 Syreadditionssaltene af forbindelserne fremstilles på sædvanlig måde ved reaktion af den frie base I med en syre, såsom HCl, HBr eller HI, phosphorsyre, vinsyre, citronsyre, ascorbinsyre eller salicylsyre.

20 Det er naturligvis muligt at omdanne en forbindelse med formlen I til en anden forbindelse med formlen I.

Den ikke-substituerede eller mono-substituerede (ved nitrogenatomet) amin af formlen I (R_1 og/eller $R_2 = H$) kan f.eks. alkyleres på sædvanlig måde, f.eks. ved reaktion med et alkylhalogenid. Til dette formål er det dog mere almindeligt at acylere det pågældende nitrogenatom og derefter
25 reducere den fremkomne N-acylforbindelse. Til indføring af methylgrupper på nitrogenatomet foretrækkes fremgangsmåden ifølge Eschweiler-Clarke (reaktion med formaldehyd og myresyre) eller reaktionen med formaldehyd og natriumcyanoborhydrid i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. acetonitril.
30

Endvidere er det muligt at hydrolysere en alkoxy substituent

og fortrinsvis en methoxysubstituent på phenylringen til den tilsvarende hydroxygruppe på almen kendt måde, f.eks. med en syre, såsom BBr_3 eller HBr .

- 5 Denne hydroxygruppe kan igen derpå omdannes til en acyloxyoxygruppe på sædvanlig måde, idet den bringes til at reagere med den ønskede carboxylsyre eller syreanhydrid, halogenid eller reaktionsdygtig ester deraf.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser CNS og kardiovaskulære egenskaber.

- 10 I kraft af deres aktivitet i nogle CNS-prøver, kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes f.eks. til behandling af depression.

Forbindelserne udviser endvidere virkninger på hjerterytmen, hvilket indicerer potentiel antiarrhythmisk aktivitet.

- 15 Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og især forbindelserne med en dihydroxy- eller dialkoxysubstitution i stillingerne 4,5 eller 5,6 (se nedenfor med hensyn til nummerering) i grundskelettet, udviser endvidere en stimulerende virkning på dopaminreceptorerne, således at de blandt andet er egnede
20 til profylaktisk behandling af hjerteinfarkt, til reduktion af blodtryk, og især til behandling af patienter, der lider af Parkinsons sygdom. Endvidere inducerer de undertrykkelse af prolactinsekretioner.

De biologiske virkninger af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen illustreres i følgende tabel I og II

Tabel I

CNS aktiviteten af phenalenderivater fremstillet ifølge opfindelsen illustreres af virkningerne i den velkendte muricide rotteprøve, hvilken prøve indicerer mulig antidepressiv aktivitet.

Forbindelse	muricid rotteprøve ED50 (mg/kg; i.p.)
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-1-amin	14
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	10
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	10
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	3
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N,N-dimethyl-1H-phenalen-1-amin	14
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-1-amin-5,6-diol-dibenzoat	7
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-chlor-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	10

Tabel II

Den kardiovaskulære aktivitet af phenalenderivater fremstillet ifølge opfindelsen illustreret ved deres virkning på blodtrykket i katte.

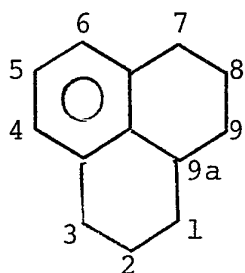
Forbindelse	Blodtryknedsettende virkning i katte (i %) 1 mg/kg; i.p. 10 mg/kg; i.p.
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	-10
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	-22
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	-24
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N-isopropyl-1H-phenalen-1-amin	-12
cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N-diethyl-1H-phenalen-1-amin	-7
trans-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-amin	-11
trans-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin	-9
1-methylamin-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol	-16
	-20
	-44
	-55
	-32
	-21
	-18
	-50
	-46

Forbindelserne I kan administreres enten enteralt eller parenteralt.

Blandet med egnede bærere kan de bringes i en form egnet til oral administration, såsom piller, tabletter og kapsler. Til injektionsformål opløses forbindelserne, emulgeres eller suspenderes i en væske, der er egnet til injektion. Forbindelserne kan endvidere administreres i form af et suppositorium eller en sprøjtevæske.

Forbindelserne I administreres fortrinsvis i en dosis på 0,01 mg op til 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag. Til brug til mennesker anbefales en dosis mellem 1 og 500 mg pr. dag.

Følgende nomenklatur og nummerering er anvendt i eksemplerne:



2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen

Eksempel 1.

2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl.

a) 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-1H-phenalen-1-on.

En tetrahydrofuran (THF) opløsning af 1,34 g lithiumdiisopropylamin blev sat dråbevis under omrøring til en THF-opløsning af 1,23 g 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-1H-phenalen-1-carboxylsyre. Efter omrøring i 3 timer blev opløsningen afkølet til -78°C og sat dråbevis til en ether-opløsning, hvortil der blev sat oxygen. Optagelsen af oxygen var kvantitativ. Reaktionsblandingen blev dekanteret, indampet i vakuum til ca. 5 ml, fortyndet med ether og hældt i 4 n HCl.

Ekstraktion med ether efterfulgt af tørring over magnium= sulfat og afdampning af opløsningsmidlet gav en remanens (α -hydroperoxysyre), som blev opløst i methylenchlorid. En opløsning af fire ækvivalenter N,N-dimethylformamid dimethyl=

5 acetal i methylenchlorid blev sat dråbevis til denne opløsning ved -78°C under N_2 . Den fremkomne opløsning blev omrørt ved stuetemperatur, indtil prøven med jod-stivelse for peroxider var negativ. Methylenchlorid blev derefter afdampet, og remanensen blev rensat ved hjælp af søjlekromatografi.

10 fi. Udbytte: 0,64 g (60%) olie.

b) cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl.

15 1,55 g methylamin, HCl og 2,3 g molekylsigte 4A blev sat til 4,97 g af 1-ketoforbindelsen fremkommet i (A), opløst i 45 ml methanol. Blandingen blev derefter omrørt i 24 timer ved stuetemperatur, hvorefter der blev tilsat 1,45 g natrium= cyanoborhydrid. Derefter blev der foretaget omrøring i mere

20 end 24 timer ved stuetemperatur, og derefter blev i rækkefølge reaktionsblandingen koncentreret, remanensen omrørt med 25 ml 4n NaOH og ekstraheret med 3 x 25 ml methylensulfat, og de organiske ekstrakter tørret og koncentreret, og derefter blev remanensen opløst i 5 ml ethanol. Derefter

25 blev 5,5 ml 4,38 n HCl i ethanol og 50 ml tør ether sat til denne opløsning. Det fremkomne bundfald blev filtreret fra og omkrystalliseret af ethanol-ether. Udbytte 4,6 g (75%). Smeltepunkt: $221-225^{\circ}\text{C}$. Rf i methanol: Eddikesyre (98:2) = 0,4 på SiO_2 . Den fremkomne forbindelse viste sig at have

30 cis-konfiguration.

Kromatografisk adskillelse af modervæsken gav også en lille mængde trans-forbindelse.

35 Eksempel 2.

På analog måde som beskrevet i eksempel 1b) blev fremstillet følgende forbindelser:

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 195-200°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 182-189°C, og den tilsvarende transisomer, smeltepunkt 189-190°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5-methoxy-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 219°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-chlor-N-methyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 219-220°C.

Ved at erstatte methylamin, HCl som anvendt i eksempel lb) med andre aminer blev fremstillet følgende forbindelser:

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N-isopropyl-1H-phenalen-1-amin, tartrat, smeltepunkt 154-156°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N,N-diethyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 188-191°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N-isopropyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 228-232°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-N,N-dipropyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 162-163°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N,N-dimethyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 258-260°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N,N-dipropyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 196°C;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-4,5-dimethoxy-N,N-dimethyl-1H-phenalen-1-amin, HCl;

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N-propyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt 205-215°C.

Eksempel 3.

Fremstilling af 1-(2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-1-yl)-1H-imidazol.

1,14 g lithiumaluminiumhydrid blev suspenderet i 30 ml tør ether, hvorefter en opløsning af 5,58 g 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-1-on i 10 ml ether blev tilsat. Den fremkomne uorganiske aflejring blev frafiltreret, og filtratet blev koncentreret. Remanensen blev så opløst i 10 ml

benzen, og 2,5 ml thionylchlorid blev sat til denne opløsning, og reaktionenblandingen blev omrørt 1 time ved stuetemperatur og derpå koncentreret.

5 Remanensen blev opløst i 5 ml tør THF og derefter sat dråbevis til en suspension, der var fremstillet som følger. Til en suspension af 1,22 g natriumhydrid (60% dispersion i olie) i 5 ml tør THF blev der sat en opløsning af 2,0 g imidazol i 10 ml THF, hvorefter blandingen blev kogt i 4 timer under tilbagesvaling. Den samlede reaktionsblanding
10 blev tilbagesvalet i yderligere 6 timer og derpå koncentreret.

Den olieagtige remanens blev blandet med ether og derpå vasket med vand, tørret på magniumsulfat og koncentreret igen. Udbytte 1,7 g (25%) olie. Nogle krystaller kunne opsamles efter en tid, smeltepunkt 173-174°C (cis-forbindelse).

15 På analog måde blev fremstillet følgende forbindelse:
1-(2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-yl)-1H-imidazol, smeltepunkt 112-113°C (trans-forbindelse).

Eksempel 4.

20 Fremstilling af 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-amin, HCl.

a) 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-on oxim.

9,86 g 2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-on blev opløst i 15 ml pyridin. En opløsning af 3,8 g hydroxylamin, HCl i 12 ml ethanol/H₂O (1:1) blev sat til denne opløsning, og
25 blandingen blev omrørt i 1 time. Den fremkomne aflejring blev frafiltreret, vasket med H₂O og tørret. Udbytte 9,0 g.

b) 9,0 g af oximen fremstillet i a) blev opløst i 400 ml ethanol. Efter tilsætning af en ækvivalent mængde HCl/

ethanol og 1,5 g 5% palladium på kulstof, blev den hydro= generet i et Parr-apparat i 1 1/2 time, hvorefter katalysa-
toren blev frafiltreret og filtratet koncentreret. Remanen-
sen blev krystalliseret af ethanol. Udbytte 7,2 g (72%),
smeltepunkt 308-311°C.

Eksempel 5.

Cis-N,N-dipropyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-1-amin,HCl.

3,78 g natriumborhydrid blev sat til en omrørt opløsning af
24,2 ml propionsyre i 420 ml tør benzen. Efter at der ikke
undveg mere hydrogen (efter ca. 2 timer), blev opløsningen
sat til en opløsning af 3,9 g cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-
1H-phenalen-1-amin i 5 ml benzen. Blandingen blev kogt i
3 timer under tilbagesvaling og derefter afkølet til stue-
temperatur. Derefter blev 180 ml 2 n NaOH sat til blandingen,
hvorpå de fremkomne lag blev adskilt. Det organiske lag blev
tørret på magniumsulfat, derefter filtreret, hvorefter en
ækvivalent mængde HCl/ethanol blev sat til filtratet. Den
fremkomne aflejring blev frafiltreret og omkrystalliseret
af ethanol/ether (1:1). Udbytte 4,8 g, smeltepunkt 162-
163°C.

Eksempel 6.

Cis-1-amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol,HCl.

8,81 g cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-1H-phenalen-
1-amin,HCl blev suspenderet i 133 ml 48% HBr, hvorefter
blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer under
N₂ og udelukkelse af lys. Efter afkøling blev det aflejrede
stof frafiltreret og tørret, hvilket resulterede i 8,1 g af
det ønskede produkt som HBr-salt.

En søjle fyldt med Dowex 50W-X8 (50-100 mesh) blev vasket med ca. 500 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1). 6,0 g af HBr-saltet, fremstillet tidligere, blev opløst i 25 ml $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1). Denne opløsning blev anbragt på en søjle og elueret med $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), indtil eluatet igen var fri for Br. Derefter blev eluering udført med koncentreret $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{methanol}$ (2:1:3), eluatet blev koncentreret og remanensen krystalliseret af methanol/ether. Udbytte 4,4 g (86%), smeltepunkt $261-262^\circ\text{C}$. Rf i n-butanol-eddikesyre-vand (4:1:1) = 0,62 på SiO_2 .

Eksempel 7.

Følgende forbindelser fremstilles på tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 12:

Cis-1-dimethylamino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol, HCl, smeltepunkt $292-295^\circ\text{C}$;

cis-1-amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-6-ol, HCl, smeltepunkt $257-260^\circ\text{C}$;

1-dipropylamino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol, HCl, smeltepunkt $228-235^\circ\text{C}$;

1-methylamino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol, HBr, smeltepunkt $300-305^\circ\text{C}$;

cis-1-amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5-ol, HCl, smeltepunkt $270-280^\circ\text{C}$.

Eksempel 8.

Cis-1-amino-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-5,6-diol dibenzoat, HCl.

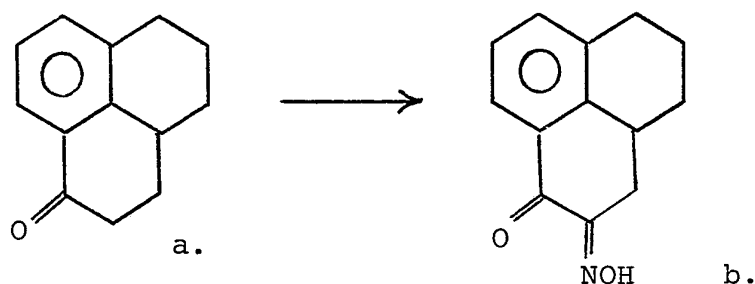
4,8 g af diolen fremkommet i eksempel 12 blev opløst i 50 ml vandfri trifluoreddikesyre. Efter tilsætning af 14 ml benzoylbromid blev blandingen omrørt i 48 timer. Derefter blev der tilsat 250 ml ether, det aflejrede stof blev frafiltreret og omdannet til acetatsaltet ved hjælp af søjlekromatografi under anvendelse som eluent af chloroform-methanol-eddikesyre-vand (80:20:1:1). Acetatet blev derefter omdannet til hydro=

chloridet ved hjælp af en ækvivalent mængde HCl i ethanol. Den fremkomne aflejring blev frafiltreret og omkrystalliseret af ethanol-ether. Udbytte 1,2 g, smeltepunkt 219-220°C. Rf i chloroform-methanol-eddikesyre-vand (80:20:1:1) = 0,58 på SiO₂.

Eksempel 9.

Trans-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-phenalen-2-amin,HCl.

A.

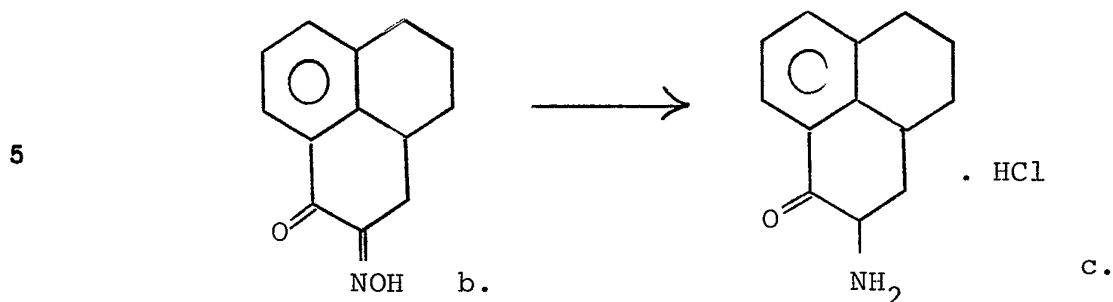


11,7 g kalium tertiær butylat blev opløst i 210 ml tertiær butanol, og derefter blev under N₂ og under omrøring en opløsning af 15,4 g (a) i 100 ml tør ether tilsat dråbevis. Derefter blev en opløsning af 11,0 ml isoamylnitrit i 50 ml t-BuOH tilsat, hvorefter reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer.

Efter at blandingen var afkølet, blev den koncentreret og remanensen blandet med 400 ml H₂O og 250 ml ether.

Lagene blev adskilt, hvorefter vandlaget blev vasket én gang til med ether og derefter syret med 4 n HCl. Derefter blev det sure lag ekstraheret under anvendelse af 3 x 200 ml ether, hvorpå etherlagene blev tørret på MgSO₄ og koncentreret. Udbytte (b): 12,0 g (67%), smeltepunkt 137-139°C. Rf i toluen-ethanol (8:2) = 0,5 på SiO₂.

B.



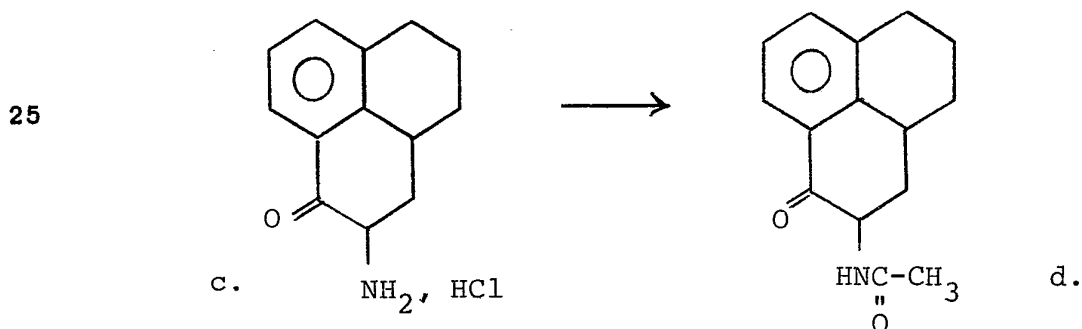
10

15

1,0 g 10% palladium på kulstof blev sat til 12,0 g (b) opløst i 250 ml iseddike. Efter at den teoretiske mængde hydrogen var optaget, blev katalysatoren frafiltreret, filtratet blev koncentreret, og remanensen blev omdannet til hydrochloridet ved hjælp af et ækvivalent HCl/ethanol. Efter tilsætning af 500 ml tør ether blev det fremkomne bundfald frafiltreret og tørret. Udbytte 7,1 g (53%), smeltepunkt 197-200°C. Rf i methylenchlorid-methanol (9:1) = 0,36 på SiO₂.

20

C.



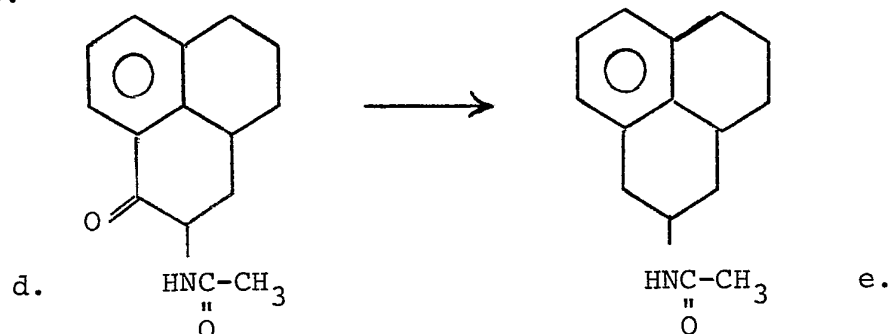
30

35

7 g (c) blev sat til en blanding af 42 ml pyridin og 21 ml eddikesyreanhydrid. Efter 1,5 timers omrøring blev reaktionsblandingen hældt i vand, og den fremkomne aflejring blev frafiltreret, vasket med vand og tørret. Udbytte (d) 5,7 g (67,5%), smeltepunkt 159-162°C. Rf i methylenchlorid-methanol (97,5:2,5) = på SiO₂.

D.

5



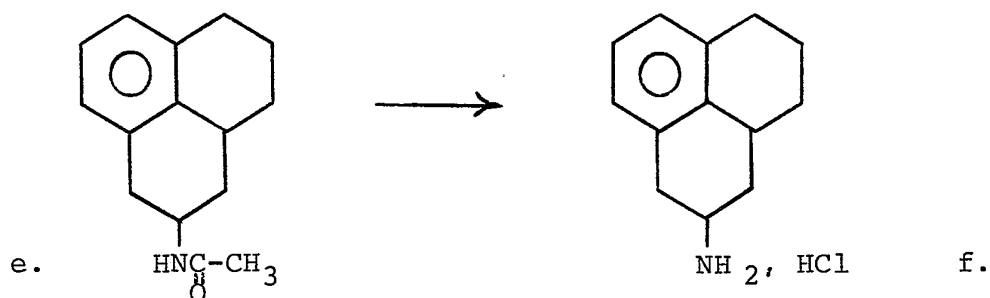
10

2,7 g 10% Pd/C blev sat til 5,5 g (d) opløst i 360 ml iseddike, hvorefter blandingen blev hydrolyseret. Efter at den teoretiske mængde H_2 var optaget (20 timer), blev katalysatoren frafiltreret, og filtratet blev koncentreret. Remanensen blev krystalliseret af toluen-petroleumsether. Udbytte (e) 4,7 g (91%), smeltepunkt $168-170^\circ\text{C}$.

15

E.

20



25

4,4 g (e) suspenderet i 100 ml 2 n HCl blev kogt i 48 timer under tilbagesvaling, hvorefter reaktionsblandingen blev koncentreret og remanensen udkrystalliseret af ethanol-ether. Udbytte (f) 3,3 g (77%), smeltepunkt $308-311^\circ\text{C}$.

30

Eksempel 10.

Cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-N,N-dimethyl-1H-phenalen-1-amin, HCl.

35

2,75 g natriumborhydrid blev sat til opløsning af 6,8 g cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-5,6-dimethoxy-1H-phenalen-1-amin (se eksempel 5), og 11,0 ml 37% formaldehydopløsning

i 85 ml acetonitril. Reaktionsblandingen blev omrørt i 15 minutter ved stuetemperatur, derpå neutraliseret med iseddike og omrørt i yderligere 45 minutter. Reaktionsblandingen blev koncentreret, hvorefter der blev tilsat 110 ml 2 n KOH. Blandingen blev så ekstraheret med 2 x 100 ml ether, hvorefter etherekstrakterne blev tørret over MgSO_4 . Efter tilsætning af en ækvivalent mængde HCl i ethanol blev det fremkomne bundfald frafiltreret og krystalliseret af ethanol. Udbytte 5,25 g (60%), smeltepunkt $255-257^{\circ}\text{C}$. Rf i methanol-eddikesyre (98:2) = 0,1 på SiO_2 .

Følgende forbindelse blev fremstillet på analog måde:

cis-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-6-methoxy-N,N-dimethyl-1H-phenalen-1-amin, HCl, smeltepunkt $258-260^{\circ}\text{C}$.

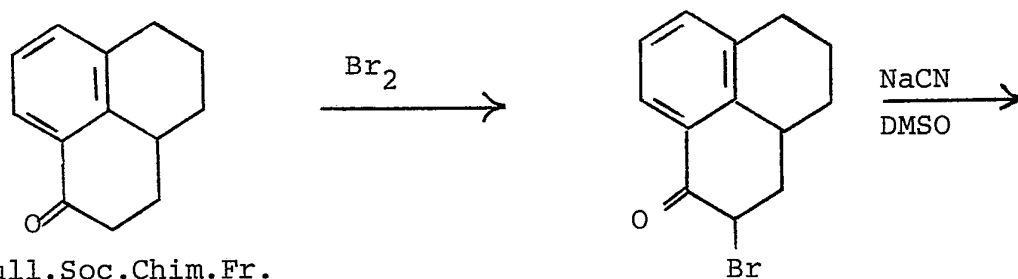
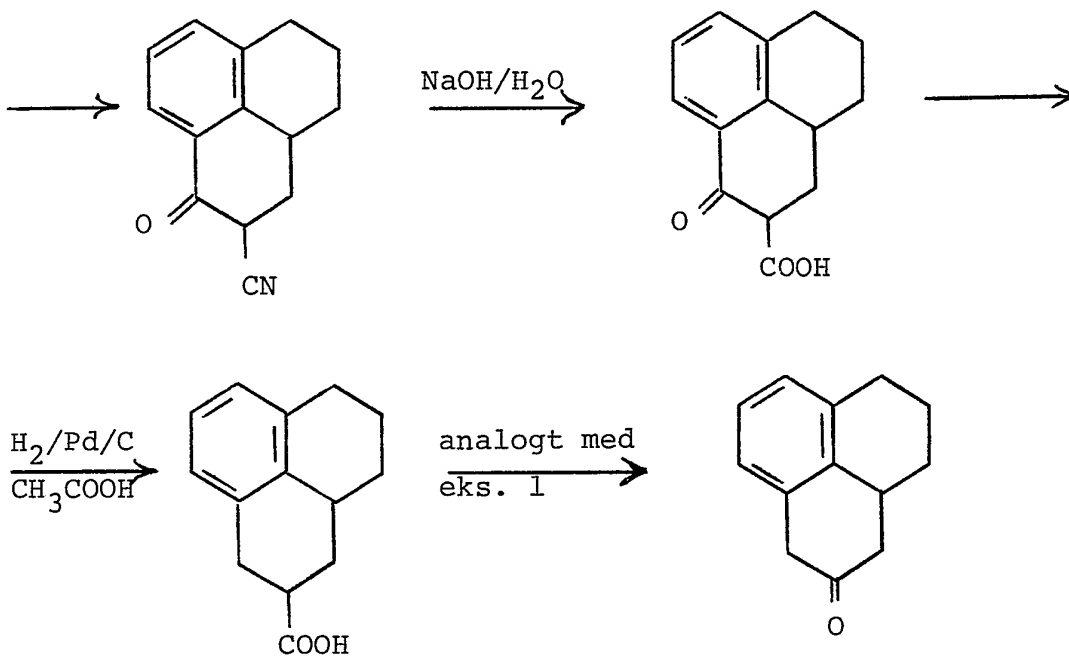
Principdiagram.

A.



Ann. 576, 182 (1952)

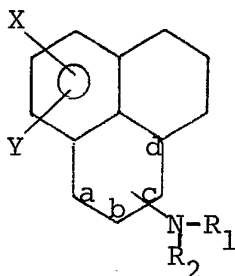
B.

Bull.Soc.Chim.Fr.
1976, nr. 9-10, side 1599-1606

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af tricykliske aminer med den almene formel

5

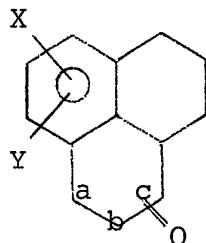


(I)

- 10 i racemisk eller optisk aktiv form eller syreadditionssalte deraf, hvor substituenten $-NR_1R_2$ findes i en af stillingerne vist med a, b eller c, X og Y er hydrogen, alkyl (1-6C), alkoxy (1-6C), halogen, hydroxy eller acyloxy afledt af en lavere alkansyre (1-6C), eller phenylalkansyre (1-4C), R1 og R2 er hydrogen eller alkyl (1-6C), eller
- 15 R1 + R2 sammen med nitrogenatomet er en heterocyklisk 5- eller 6-leddet ring, der eventuelt kan indeholde et andet nitrogenatom eller et oxygenatom, k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med den almene formel

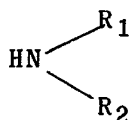
20



(II)

- 25 hvor oxogruppen findes i en af stillingerne a, b eller c, og X og Y har de ovennævnte betydninger, bringes til at reagere med formamid, alkylformamid, dialkylformamid eller en amin med formlen

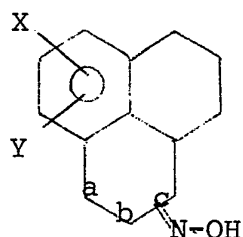
30



(III)

- 35 hvor R1 og R2 har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf, i nærværelse af et reduktionsmiddel, eller

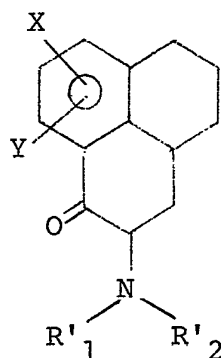
b) en forbindelse med formlen



(IV)

hvor oximgruppen findes i en af stillingerne a, b eller c, og X og Y har den ovennævnte betydning, reduceres, eller

c) en forbindelse med formlen



(V)

hvor X og Y har den ovennævnte betydning, og R'₁ og R'₂ har samme betydning som R₁ og R₂ defineret ovenfor eller repræsenterer en N-beskyttende gruppe, reduceres, om nødvendig efterfulgt af fraspaltning af den beskyttende gruppe, hvorefter forbindelsen fremkommet ved en af varianterne a) - c), eventuelt

- i) alkyleres ved nitrogenatomet, hvis R₁ eller R₂ er hydrogen.
- ii) acyleres, hvis X og/eller Y er hydroxy
- iii) hydrolyseres, hvis X og/eller Y er alkoxy eller acyloxy
- iv) adskilles i stereoisomere eller enantiomere, og/eller
- v) omdannes til et farmaceutisk anvendeligt syreadditions-salt.