

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 148 517

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	148 517	(44)	27.05.81	Int. Cl. ³ 3 (51) C 07 D 215/54
(21)	AP C 07 D / 218 310	(22)	29.06.79	
(31)	5061 31641	(32)	22.01.79 19.04.79	(33) US

(71) siehe (73)

(72) Kornfeld, Edmund C.; Bach, Nicholas J., US

(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-Oxodecahydrochinolinen

(57) Verfahren zur Herstellung von 6-Oxodecahydrochinolinen der allgemeinen Formel I, worin R für (C₁-C₃)-Alkyl, Alkyl oder Benzyl steht und R¹ für COOZ' steht, wobei Z' für (C₁-C₂)-Alkyl oder phenylsubstituiertes (C₁-C₂)-Alkyl steht, durch Umsetzung eines entsprechend substituierten 6-Hydroxydecahydrochinolins mit Pyridinhydrochlorids und Chromtrioxid. - Formel I -

X-4988D

Aktenzeichen:

(3. Ausscheidung aus AP C 07 D/213 992)

Anmelder:

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V. St. A.

Vertreter:

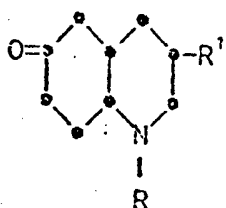
Patentanwaltsbüro Berlin

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 6-Oxodecahydrochinolinen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 6-Oxodecahydrochinolinen der allgemeinen Formel I



worin R für (C₁-C₃)Alkyl, Allyl oder Benzyl steht und R¹ für COOZ' steht, wobei Z' für (C₁-C₂)Alkyl oder phenylsubstituier-
tes (C₁-C₂)Alkyl steht.

Charakteristik der bekannten Lösungen:

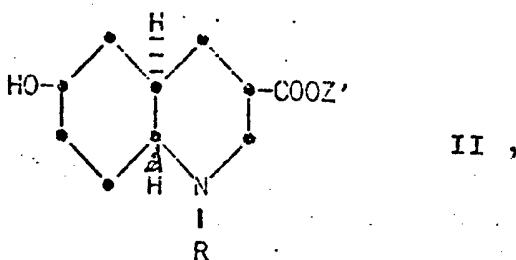
In Patent ... (Patentanmeldung AP C 07 D/213 992) wird ein Verfahren zur Herstellung von Octahydropyrazolo[3,4-g]chinolinen beschrieben, die sich durch interessante pharmacodynamische Wirkungen auszeichnen und vorallem besonders wirksame Mittel zur Behandlung von Parkinson-Syndrom und Mittel mit prolactinhemmender Wirkung sind.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist nun die Schaffung eines Verfahrens, durch das sich neue wertvolle Zwischenprodukte herstellen lassen, die sich zur Herstellung der oben erwähnten pharmazeutisch wirksamen Octahydro[3,4-g]chinoline und anderer interessanter Substanzen eignen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Das obige Ziel wird beim Verfahren der eingangs erwähnten Art erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

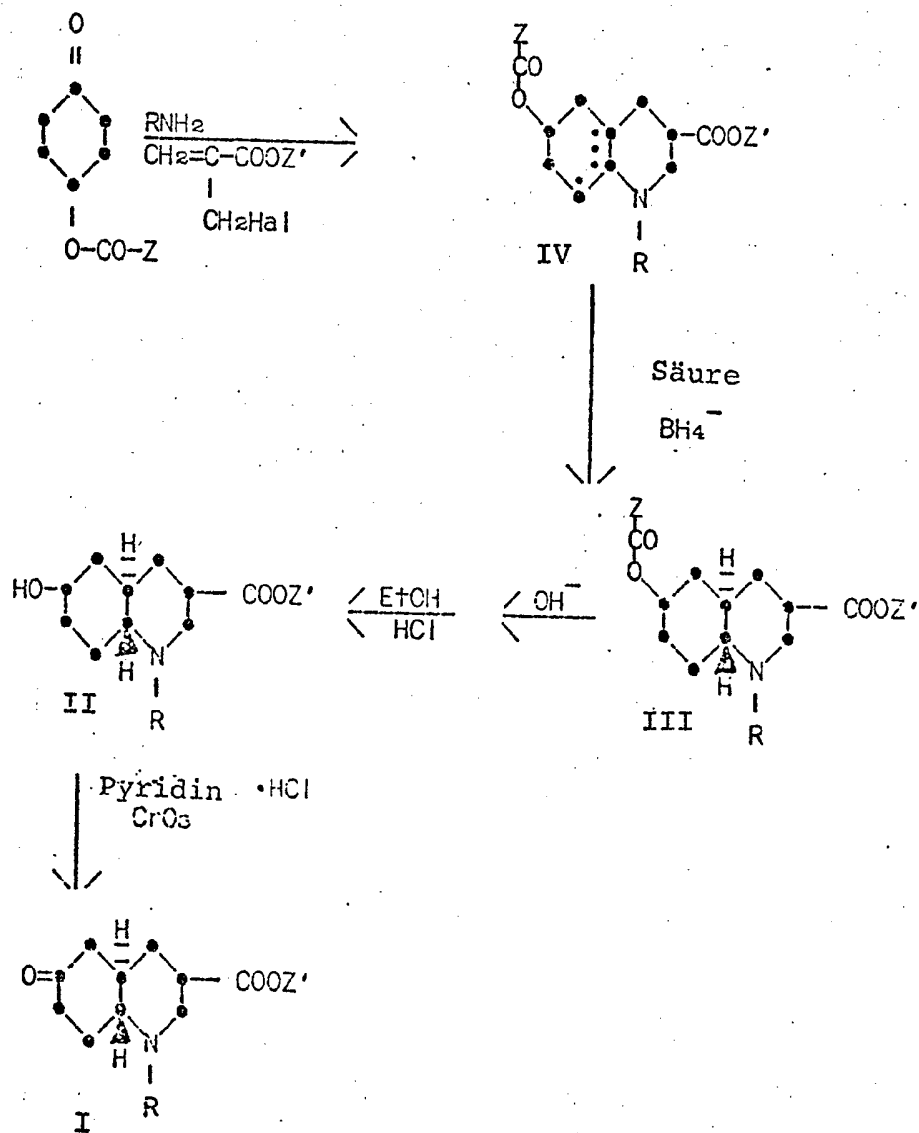


worin R und Z' die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Pyridinhydrochlorid und Chromtrioxid umgesetzt.

Unter (C₁-C₂)Alkyl werden vorliegend Methyl und Ethyl verstanden, während zu (C₁-C₃)Alkyl zusätzlich auch noch n-Propyl und Isopropyl gehören.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden nach einem Verfahren hergestellt, dessen allgemeiner Ablauf aus dem folgenden Reaktionsschema I hervorgeht. Dieses Verfahren wird lediglich anhand eines einzelnen Stereoisomers, nämlich anhand des 4a β , 8a-alpha-Isomers, erläutert, das sich auf die Stereochemie des Brückenkopfs bezieht.

Reaktionsschema I



In obigem Reaktionsschema hat Z die bereits angegebene Bedeutung, während Hal Chlor oder Brom darstellt. Einzelbeispiele für Z sind Benzyl, Phenethyl, p-Methoxybenzyl, Methyl oder Ethyl.

Gemäß Reaktionsschema I wird ein 4-Acyloxycyclohexanon mit einem alpha-Halogenmethylacrylatester, beispielsweise dem Ethylester, und einem Amin der allgemeinen Formel RNH_2 , worin R für C_1 - C_3 -Alkyl, Allyl oder Benzyl steht, umgesetzt. Als Produkt fällt hierbei ein Gemisch aus dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinolin und dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydrochinolin der allgemeinen Formel (IV) an, worin die punktierte Linie die möglichen Stellungen der Doppelbindungen angibt. Im Anschluß daran werden die entsprechenden Hydrochloride dieser Isomeren hergestellt, worauf man das erhaltene Gemisch mit Natriumcyanoborhydrid zu trans-dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-acyloxydecahydrochinolin (III) reduziert. Durch Hydrolyse dieses Diesters gelangt man zu einer 6-Hydroxy-3-carbonsäure, aus welcher man durch anschließende erneute Veresterung der Carboxylgruppe mit Ethanol oder einem sonstigen geeigneten Alkohol in Gegenwart einer Säure zu einem neuen Zwischenprodukt gelangt, nämlich zu trans-dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin (II). Die Oxidation der Hydroxygruppe dieses Zwischenprodukts mit Sarett-Reagenz (Pyridinhydrochlorid und Chromtrioxid) führt zum erfindungsgemäßen neuen Zwischenprodukt, nämlich zur 6-Oxoverbindung (I). Dieses neue Zwischenprodukt läßt sich nach Verfahren weiter verarbeiten, wie sie aus der eingangs genannten Patentschrift hervorgehen.

Ausführungsbeispiel:

B e i s p i e l

trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-oxodecahydrochinolin

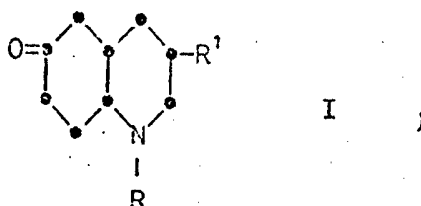
Ein Gemisch aus 10 ml n-Propylamin und 400 ml Toluol wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Sodann wird das Gemisch tropfenweise mit einer Lösung von 16,5 g Ethyl-alpha-(brommethyl)acrylat in 50 ml Toluol versetzt. Das erhaltene Gemisch wird anschließend etwa 25 Minuten unter Kühlen gerührt. Im Anschluß daran gibt man tropfenweise eine Lösung von 11 g 4-Benzoyloxycyclohexanon in 75 ml Toluol zu. Dieses neue Reaktionsgemisch wird dann unter Stickstoffatmosphäre 23 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der hierbei verwendete Rückflußkühler ist zur Entfernung des Wassers mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der ein 5a-Molekularsieb enthält. Sodann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und das abgekühlte Gemisch filtriert. Durch Verdampfen des Filtrats gelangt man zu einem Rückstand aus einem Gemisch aus 1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinolin und 1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydrochinolin. Der Rückstand wird in einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und Chloroform gelöst und die erhaltene Lösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt wobei man die Temperatur auf etwa 0 bis 5 °C hält. Sodann wird das Lösungsmittel vom angefallenen kristallinen Hydrochlorid dekantiert. Die Hydrochloridsalze werden in 100 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 300 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Unter Rühren und weiterem Kühlen werden anschließend 15 g Natriumcyanoborhydrid portionsweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 1,25 Stunden gerührt, worauf man das

Ganze mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt. Das wäßrige alkalische Gemisch wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden vereinigt, mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-benzoyloxydecahydrochinolin. Die Verbindung wird in einem Gemisch aus 400 ml Methanol und 100 ml 2-normalem wäßrigem Natriumhydroxid gelöst. Das Gemisch wird 64 Stunden unter Stickstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur gerührt, worauf man die flüchtigen Bestandteile durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 800 ml Ethanol sowie 15 ml 12n wäßriger Chlorwasserstoffsäure suspendiert. Das Veresterungsgemisch wird auf Rückflußtemperatur erhitzt, wobei destillativ etwa 300 ml Lösungsmittel entfernt werden. Sodann gibt man weitere 300 ml Ethanol zu und erhitzt das Reaktionsgemisch in einer Apparatur, die mit einer Soxhletfalle versehen ist, welche 3A-Molekularsiebe enthält, weitere 26 Stunden auf Rückflußtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch anschließendes Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu 10,3 g eines Rückstands aus dem bei der obigen Hydrolyse entstandenen trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin, und zwar nach entsprechender chromatographischer Reinigung über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform, das zunehmend große Mengen an Methanol (2 bis 10 %) enthält, als Eluiermittel.

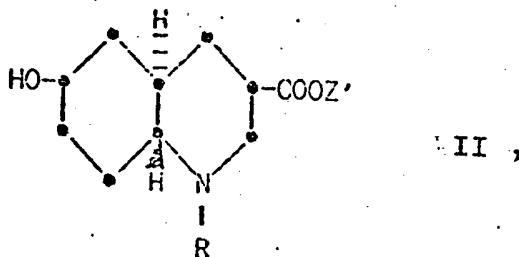
Eine Lösung aus 8,8 g trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin und 400 ml Methylendichlorid wird mit 4,1 g Natriumacetat versetzt. Sodann gibt man 10,8 g Pyridinhydrochlorid:Chromtrioxid zu und rührt das erhaltene Gemisch etwa 22 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat unter Vakuum eingengt. Das angefallene Konzentrat wird in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) chromatographiert, wozu man als Eluiermittel Chloroform verwendet, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (1 bis 2 %) enthält. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Analyse das bei obiger Reaktion entstandene trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-oxodecahydrochinolin enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man als Rückstand 3,48 g der gewünschten 6-Oxoverbindung erhält.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 6-Oxodecahydrochinolinen der allgemeinen Formel I



worin R für (C₁-C₃)Alkyl, Allyl oder Benzyl steht und R¹ für COOZ' steht, wobei Z' für (C₁-C₂)Alkyl oder phenylsubstituier-
tes (C₁-C₂)Alkyl steht, d a d u r c h g e k e n n z e i c h -
n e t , daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R und Z' die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Py-
ridinhydrochlorid und Chromtrioxid umgesetzt.