

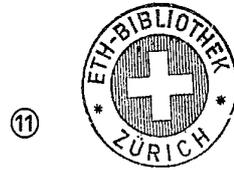


SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 455/03

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

PATENTSCHRIFT A5

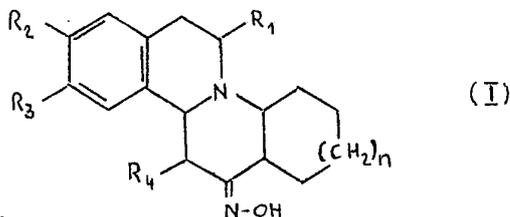


617 933

| | |
|--|--|
| <p>① Gesuchsnummer: 4662/76</p> <p>② Anmeldungsdatum: 13.04.1976</p> <p>③ Priorität(en): 21.04.1975 HU EE-2321</p> <p>④ Patent erteilt: 30.06.1980</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1980</p> | <p>⑥ Inhaber: Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)</p> <p>⑦ Erfinder: Dr. Csaba Szantay, Budapest (HU) Dr. Karoly Thuranszky, Budapest (HU) Andras Vedres, Budapest (HU) Gyula Balogh, Budapest (HU) Maria Vedres-Kozma, Budapest (HU)</p> <p>⑧ Vertreter: Prof. Konst. Katarov S.A., Genève</p> |
|--|--|

⑤ Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-Hexahydro-11bH-Benzo (a) Chinolizin-Derivate.

⑥ 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo [a]chinolizin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R₁ und R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
R₂ und R₃ für Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen oder gemeinsam eine Methylendioxygruppe bilden und

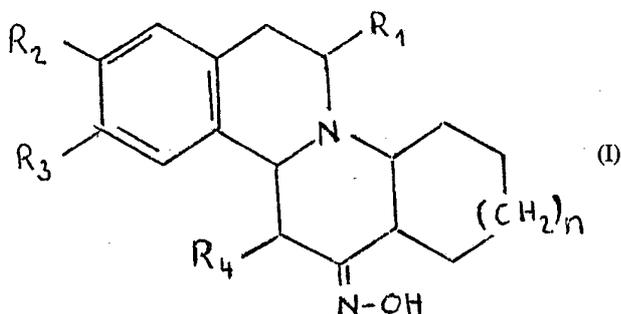
n 0, 1 oder 2 ist,

werden durch Umsetzen der entsprechenden 2-Oxo-benzo[a]chinolizin-Verbindung mit Hydroxylamin oder deren Säureadditionssalzen erhalten.

Die Verbindungen haben wertvolle psychoselektive Wirkungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



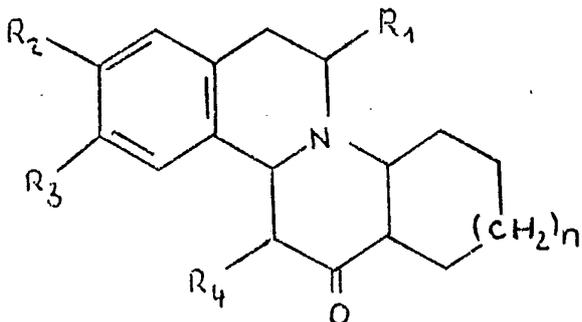
worin

R_1 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen oder gemeinsam eine Methylendioxygruppe bilden und

n für 0, 1 oder 2 steht

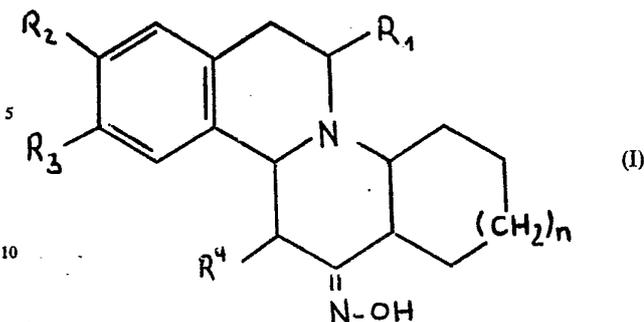
sowie der Säureadditionssalze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Oxo-benzo[a]chinolizin-Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin die Bedeutung von R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die gleiche wie oben ist, mit Hydroxylamin oder dessen Säureadditionssalzen umgesetzt, die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel (I) abtrennt und gewünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren zu Säureadditionssalzen umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von quaternären Salzen von 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-Derivate der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass die gemäss Anspruch 1 hergestellten chinolizin-Derivate zu quaternären Salzen umgesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-Derivate, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Salze, entsprechend der allgemeinen Formel (I)



worin

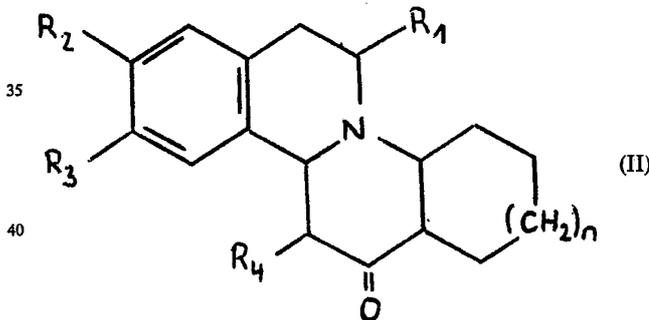
R_1 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen oder gemeinsam eine Methylendioxygruppe bilden, und

n für 0, 1 oder 2 steht.

Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kennzeichnende Benzo[a]chinolizin-Grundstruktur ist in einigen Literaturstellen beschrieben [belgische Patentschrift Nr. 642 060; J. Org. Chem. 31, 797 (1966)], 2-Hydroxyimino-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-Derivate sind jedoch noch nicht bekannt geworden.

Erfindungsgemäss werden die 2-Hydroxyimino-benzo[a]chinolizin-Derivate der allgemeinen Formel (I) hergestellt, indem man 2-Oxo-benzo[a]chinolizin-Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin die Bedeutung von R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die gleiche wie oben ist, mit Hydroxylamin oder dessen Säureadditionssalzen umgesetzt, die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel (I) abtrennt und gewünschtenfalls mit anorganischen oder organischen Säuren zu Säureadditionssalzen umsetzt oder gewünschtenfalls ihr quaternäres Salz bildet.

Die Umsetzung des 2-Oxo-benzo[a]chinolizins mit dem Hydroxylamin wird vorzugsweise in Wasser oder Alkohol vorgenommen, jedoch kann die Oximbildung in jedem Lösungsmittel vorgenommen werden, das mit den Reaktionskomponenten nicht reagiert.

Das Hydroxylamin wird vorzugsweise in Form seines Hydrochlorides eingesetzt, und — falls notwendig — das Hydroxylamin zweckmässig im Reaktionsgemisch selbst aus dem Säureadditionssalz freigesetzt. Selbstverständlich kann die Oximbildung auch in saurem Medium, zum Beispiel in der wässrigen Lösung des Hydroxylamin-hydrochlorides durchgeführt werden.

Die als Ausgangsstoffe dienenden 2-Oxo-benzo[a]chinolizin-Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden hergestellt, indem die entsprechend substituierten 3,4-Dihydroisochinoline mit den entsprechenden Acylcycloalkenen cyclodiert werden.

In dem erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden 2-Oxo-benzo[a]chinolizin-Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Hydroxylamin oder dessen Säureadditionssalzen zur Reaktion gebracht, die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder deren Säureadditionssalz wird isoliert und gewünschtenfalls aus einer Base der allgemeinen Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren das Säureadditionssalz gebildet, oder gewünschtenfalls aus dem Säureadditionssalz die Base freigesetzt und diese gewünschtenfalls mit Alkylierungsmitteln, zum Beispiel mit Methyljodid, quaterniert.

Für den Fall, dass R₁ und R₄ Wasserstoff bedeuten, weist die Grundstruktur drei Chiralitätszentren (in den Stellungen 3, 4 und 11b) auf, und infolgedessen ist die Bildung von 4 Diastereoisomeren zu erwarten. Diese Diastereoisomeren werden im folgenden mit den Buchstaben a, b, c und d bezeichnet.

Wird bei der Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens als Ausgangsstoff ein Diastereoisomeregemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt, so liegt das gebildete 2-Hydroxyimino-benzo[a]chinolizin ebenfalls als Gemisch seiner Diastereoisomeren vor.

Geht man von dem Diastereoisomeren a, b, c oder d der Verbindung der allgemeinen Formel (II) aus, so erhält man als Reaktionsprodukt das entsprechende Diastereoisomere a, b, c beziehungsweise d der Verbindung der allgemeinen Formel (I).

Die Reaktion zwischen dem 2-Oxo-benzo[a]chinolizin der allgemeinen Formel (II) und dem Hydroxylamin kann erfindungsgemäss auch gleichzeitig mit einer Epimerisierung durchgeführt werden, wobei man in Gegenwart eines basischen Katalysators arbeitet. Wird zum Beispiel das Diastereoisomer b eines 2-Oxo-benzo[a]chinolizins in Gegenwart von Natriumhydroxyd mit Hydroxylamin umgesetzt, so erhält man die entsprechende 2-Hydroxyimino-benzo[a]chinolizin-Verbindung als Gemisch ihrer Diastereoisomeren b und c.

Wird hingegen die Oximbildung in Gegenwart eines sauren Katalysators vorgenommen, so tritt nur eine sehr geringfügige Epimerisierung ein.

Für analytische Zwecke können die einzelnen Diastereoisomeren am einfachsten dünn-schichtchromatografisch getrennt werden. (Für die dünn-schichtchromatografischen Untersuchungen kann als Adsorbens 10% Borsäure enthaltendes Kieselgel GF₂₅₄ verwendet werden, als Fließmittel kann ein Gemisch aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 9 : 1 eingesetzt werden. Entwickelt wird mit Joddampf oder ultraviolettem Licht. Bei allen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hat das Diastereoisomer a den grössten Retentionsfaktor, die Retentionsfaktoren der übrigen Diastereoisomeren sinken in der Reihenfolge b, c, d.

Die Trennung der Diastereoisomeren voneinander kann auch mit Hilfe sonstiger, bekannter Methoden erfolgen, zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation, durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze oder durch selektive Extraktion.

Die einzelnen Diastereoisomeren wurden durch Infrarot- und durch Kernresonanzspektren identifiziert. Die Isomeren a zeigen im Infrarotspektrum im Gegensatz zu den Isomeren b und c intensive Bohlmann-Banden [Chemische Berichte 91, 2157 (1958)].

Im Kernresonanzspektrum ist das Signal des am Kohlenstoffatom 11b gebundenen Wasserstoffs eigenartig; es erscheint bei den Isomeren a und b als Quartett, bei den Isomeren c als Triplett [J. Am. Chem. Soc. 86, 3364 (1964)].

Die einzelnen Diastereoisomeren können leicht in ihre optisch aktiven Komponenten aufgetrennt werden. Dies geschieht in an sich bekannter Weise durch Racemattrennung, zum Beispiel mittels Salzbildung mit Campher-10-sulfonsäure. Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch unmittelbar erhalten werden, wenn man von

optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgeht. Die hier erwähnten Stereoisomeren und racemen Gemische gehören ebenfalls in den Schutzzumfang der Erfindung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen wertvolle psychosedative Wirkungen. Die akute Toxizität der Verbindungen wurde an Mäusen bei subkutaner Verabreichung bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

| Verbindung | LD ₅₀ s.c. mg/kg |
|--|--------------------------------|
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | > 500 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer a | > 500 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | > 500 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer a | > 500 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-diäthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | > 300 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer c | > 200 |

Die psychosedative Wirkung der Verbindungen wurde an ihrer Wirkung auf die bei Mäusen mittels Amfetamin (α -Methylphenäthylamin) hervorgerufene Hypermotilität untersucht. Den Tieren wurde Amfetamin in einer Dosis von 3 mg/kg s.c. appliziert, zusammen mit der untersuchten Verbindung. Die Wirkung, die bei den Kontrolltieren durch 3 mg/kg s.c. appliziertes Amfetamin ausgelöst wurde, wird als 100% betrachtet. Darauf bezogen ist die Hemmwirkung der erfindungsgemässen Verbindungen in der folgenden Tabelle in Prozent angegeben.

| Verbindung | Dosis s.c. mg/kg | Hemmung % |
|--|---------------------|--------------|
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | 20 | 66 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin Isomer a | 100 | 33 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | 100 | 40 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer a | 100 | 61 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-diäthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer b | 100 | 85 |
| 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin, Isomer c | 100 | 33 |

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hat das 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-Diastereoisomer b eine besonders herausragende Wirkung. Die Wirkung der an wachen Hunden und Katzen untersuchten Verbindung gleicht in vielem der Wirkung des Skopolamins. Deshalb wurde die Wirkung der genannten Verbindung in einer Dosis von 100 mg/kg s.c. mit der Wirkung von 150 mg/kg (s.c.) Skopolamin verglichen. Bei den mit den Verbindungen behandelten Katzen trat in beiden Fällen zuerst die mit Halluzinationen gleichen Grades und gleicher Art verbundene Unruhe ein, und nach Ablauf einer halben Stunde verfielen beide Tiergruppen in einen Lähmungszustand. Bei den mit der erfindungsgemässen Verbindung behandelten Tieren war die Bewegungsunfähigkeit vollständiger als bei den mit Skopolamin behandelten Tieren: Letztere blieben, stellte man sie auf, in stehender Körperlage, während die mit der erfindungsgemässen Verbindung behandelten Tiere nicht in stehende Körperhaltung gebracht werden konnten, ihre Beine rutschten sofort seitlich weg, die Kopfhaltung blieb jedoch. Auf Schmerzreize reagierten sie mit starkem Miauen, durch Eintropfen einer beissenden Substanz (Kapszoicin; N-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-8-methyl-6-nonenamid) in die Augen wird langanhaltender Blefarospasmus und Miauen ausgelöst.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Wirkung der genannten Verbindung und des Skopolamins besteht darin, dass Skopolamin eine sehr starke atropinartige Wirkung hat, während die erwähnte Verbindung keine anticholinerge Aktivität aufweist. Ein weiterer wesentlicher Unterschied ist, dass die genannte Verbindung weder die schmerzstillende Wirkung des Morphins noch die Narkosewirkung des Hexobarbitals [5-(1-Cyclohexanyl)-1,5-dimethylbarbitursäure] potenziert.

Die in einer Dosis von 10 mg/kg s.c. wachen Hunden applizierte Verbindung löste zuerst auffallende Ruhe, dann

Schlaf aus. Dies ist jedoch keine narkotische Wirkung, denn der Hund kann durch Nahrung anzeigende Geruchsreize oder schwache Geräusch- oder faktilereize leicht geweckt werden, und seine Verhaltensreaktionen sind dann völlig normal. Es ist bekannt, dass Skopolamin in kleinen Dosen bei Hunden die gleiche Wirkung hat.

Skopolamin ist in der Psychotherapie ein sehr wichtiges und unentbehrliches Mittel, welches in geringen Dosen eine auch therapeutisch ausnutzbare psychosedative Wirkung hat. Seine Anwendung ist jedoch durch die ausserordentlich starke, atropinartige, parasympatholytische Wirkung begrenzt, und daher ist sein Indikationsgebiet ziemlich eng. Die genannte Verbindung ist deswegen ausserordentlich wichtig, weil sie die sehr bedeutende psychosedative Wirkung des Skopolamins aufweist, dessen atropinartige parasympatholytische Wirkung jedoch nicht. In einer Dosis von 100 mg/kg s.c. wurde an Katzen mit dem Diastereoisomer b des 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-diäthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizins eine ähnliche Wirkung erreicht. Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne dass sie indessen auf die Beispiele beschränkt bliebe.

Beispiel 1

1-Methyl-2-oxo-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

a)

Ein Gemisch aus 11,4 g (0,05 Mol) 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid, 19 ml 1-Propionylcyclopentän, 20 ml Äthanol und 1 ml Wasser wird 30 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Danach wird das Gemisch eingengt, mit 1 ml n Salzsäure angesäuert und in 200 ml Wasser aufgenommen. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 20 ml Benzol wird die wässrige Phase mit gesättigter Natriumcarbonatlösung bis zu pH 9 alkalisch gemacht. Das sich bildende Öl wird dreimal mit je 30 ml Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wird getrocknet und eingedampft, wobei 12,5 g (80%) Rückstand verbleiben. Dieser wird in 100 ml Benzol gelöst und fünfmal mit insgesamt 100 ml 0,6 n Salzsäure extrahiert. Der dritte Teilextrakt enthält hauptsächlich das Diastereoisomer c, während im vierten und fünften Teilextrakt das Diastereoisomer a enthalten ist. Der dritte Teilextrakt wird auf pH 9 alkalisch gemacht, wobei ein Öl anfällt, welches in 50 ml Benzol gelöst und mit dem in zehn Teile unterteilten Gemisch aus 4 ml 6 n Salzsäure und 100 ml Wasser extrahiert wird. Dritter und vierter Teilextrakt werden vereinigt, ihr pH-Wert auf 9 eingestellt. Das erhaltene Öl wird mit Benzol extrahiert, die benzolische Lösung eingedampft, das zurückbleibende Öl mit Äther verrieben und das kristalline Produkt abfiltriert. 0,5 g Rohprodukt werden erhalten. Dieses wird aus Äther umkristallisiert, wobei 0,25 g reines Diastereoisomer a erhalten werden. Schmelzpunkt: 142-146°C.

Die auf die beschriebene Weise erhaltene vierte und fünfte saure Fraktion (vereinigt) wird auf pH 9 alkalisch gemacht. Das erhaltene Öl wird in 50 ml Benzol gelöst und mit einem in zehn Teile eingeteilten Gemisch aus 100 ml Wasser und 2 ml 6 n Salzsäure extrahiert. Aus der ersten und der zweiten Fraktion kann das Diastereomer c gewonnen werden. Die Fraktionen 6-9 enthalten das Diastereomer a. Diese Fraktionen werden mit den Fraktionen 7-9 der zweiten sauren Extraktion, die bei der oben beschriebenen Gewinnung des Diastereomer c angefallen sind, vereinigt. Die saure Lösung wird bis zum pH-Wert 9 alkalisch gemacht, das entstehende Öl wird mit Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2 g) wird in einem im Verhältnis 2 : 1 bereiteten Gemisch aus Äther und

Äthanol gelöst, die Lösung wird mit wasserfreier Perchlorsäure auf pH 2 angesäuert. 1,8 g einer weissen kristallinen Substanz werden erhalten. Diese wird aus einem Gemisch von 10 ml Wasser und 5 ml Äthanol umkristallisiert. 0,8 g des Perchlorates werden erhalten; Schmelzpunkt 192-200°C. Diese Substanz wird in wässrigem Äthanol gelöst und die Lösung bis pH 9 alkalisch gemacht. Die erhaltene kristalline Rohbase (0,6 g) wird aus einem Gemisch von 6 ml Äthanol und 10 ml Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise werden 0,45 g reines Diastereomer a erhalten, welches bei 109-112°C schmilzt.

b)

Ein Gemisch aus 9,5 g (0,05 Mol) 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin, 19 ml 1-Propionylcyclopenten, 20 ml Äthanol, 2 ml 10%iger Natriumhydroxydlösung und 3 ml Wasser wird am Rückfluss 16 Stunden lang gekocht. Das Gemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand dann in 100 ml Äther aufgenommen. Die Lösung wird dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und dann mit einem Gemisch aus 10 ml 6n Salzsäure und 90 ml Wasser in 10 Teilen extrahiert. Die Extrakte 4-10 enthalten das Diastereoisomer b. Diese Extrakte werden vereinigt, auf pH 9 alkalisch gemacht, und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert (6,2 g, 39%; Schmelzpunkt 109-117°C). Das Produkt wird aus der vierfachen Menge Äthanol dreimal nacheinander umkristallisiert. Man erhält 0,7 g (4%) reines Diastereoisomer b, welches bei 126-128°C schmilzt.

Beispiel 2

2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid wird in 9,4 ml Wasser gelöst. Der Lösung werden unter Rühren bei 90-100°C 0,5 g (1,96 mMol) des analog wie in Beispiel 1 beschriebenen hergestellten Diastereoisomer a von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur 10 Minuten lang gerührt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die kristalline Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. 0,45 g Hydrochlorid (70%) werden erhalten, Schmelzpunkt 143-145°C. Die Substanz wird unter Erwärmen in 20 ml 50%igem Äthanol gelöst und der pH-Wert der Lösung auf 8 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die erhaltenen 0,40 g rohe Base werden aus 30 ml Chloroform umkristallisiert. 0,30 g (56%) reines Diastereoisomer a werden erhalten, das Produkt schmilzt bei 138-140°C. Analyse für: $C_{17}H_{22}ON_2$ (M = 270,36)

Berechnet: C 75,52 H 8,20 N 10,36

Gefunden: C 73,44 H 8,75 N 9,61

Infrarotspektrum: In der aus 4 mg Substanz und 400 mg Kaliumbromid bereiteten Pastille liegen die Stellen maximaler Absorption bei folgenden Wellenlängen:

Hydroxylgruppe 3420, 3170 und 3070 (diffus) cm^{-1} ,
Iminogruppe 1660 cm^{-1} ,
Schwingung der aromatischen Grundstruktur 1570 und 1500 cm^{-1} .

Kernresonanzspektrum: Das Spektrum wurde in 10%iger, mit Deuteriochloroform bereiteter Lösung aufgenommen. Werte der chemischen Verschiebung (δ)

10,63 (Signal des Wasserstoffatoms der Hydroxyliminogruppe in 2-Stellung)
6,95 (Signal der Wasserstoffatome in 8- und 11-Stellung).

Beispiel 3

2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid wird in 9,4 ml Wasser gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren bei 90-100°C 0,5 g (2,38 mMol) des analog wie in Beispiel 1 beschriebenen hergestellten Diastereoisomeren a von 2-Oxo-3,4-cyclopentano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur 10 Minuten lang gerührt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 0,45 g (74%) Hydrochlorid, das bei 224-226°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus 98%igem Äthanol ändert sich der Schmelzpunkt nicht. 0,3 g des erhaltenen Hydrochlorides werden in 6 ml 50%igem Äthanol gelöst und die Lösung mit 0,4 ml gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. 0,25 g eines bei 168-172°C schmelzenden Produktes werden erhalten. Nach Umkristallisieren aus 6 ml Äthanol erhält man 0,20 g Diastereoisomer a, das bei 163-165°C schmilzt.

Analyse für: $C_{16}H_{20}ON_2$ (M = 256,34)

Berechnet: C 74,96 H 7,86 N 10,93

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3180, 3070 (diffus) cm^{-1} ,
Iminogruppe 1660 cm^{-1} ,
Aromatische Grundschwingung 1580, 1495 cm^{-1} .

Beispiel 4

(-)-2-Oxo-3,4-cyclopentano-6-methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

Ein Gemisch aus 14,5 g (0,1 Mol) (-)-3-Methyl-3,4-dihydroisochinolin, 25 ml 1-Acetylcyclopenten, 0,67 g Methylamin-hydrochlorid und 75 ml Äthanol wird 8 Stunden lang bei 75°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in den Eisschrank gestellt, dann wird der Niederschlag abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. 6,6 g (26%) des rohen, optisch aktiven Isomers a (Schmelzpunkt 101-104°C) werden erhalten. Das Produkt wird aus der achtfachen Menge Methanol umkristallisiert und bei 0°C filtriert. Man erhält 4,0 g (16%) des reinen, optisch aktiven Isomers a, das bei 102 bis 104°C schmilzt.

Beispiel 5

(-)-6-Methyl-2-hydroxyimino-3,4-cyclopentano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid

2,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden unter Erwärmen in 50 ml Äthanol gelöst und dann 2,55 g (0,01 Mol) des gemäss Beispiel 4 hergestellten Isomers a von (-)-2-Oxo-3,4-cyclopentano-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang am Rückfluss gekocht, die sich beim Abkühlen auscheidenden Kristalle werden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Man erhält 2,85 g (93%) rohes Hydrochlorid, das unter Zersetzung bei 198-206°C schmilzt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol wird 1,0 g (34%) Hydrochlorid des optisch aktiven Isomers a erhalten. Das Produkt schmilzt unter Zersetzung bei 196-200°C.

Spezifischer Drehwinkel in 1%iger methanolischer Lösung: $[\alpha]_D^{20} = -149^\circ$.

Analyse für: $C_{17}H_{23}N_2OCl \cdot H_2O$ (M = 324,86)

Berechnet: C 64,32 H 8,82 Cl 10,92

Gefunden: C 64,35 H 8,78 Cl 10,74

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3240 cm^{-1} (diffus)
 quaternäres Stickstoffatom 2560 cm^{-1} (diffus)
 Iminogruppe 1680 cm^{-1}
 Aromatische Grundschiwingung 1455, 1500 cm^{-1} .

Ultravioletspektrum:

In äthanolischer Lösung beträgt der bei $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$
 gemessene molare Extinktionskoeffizient (ϵ) 296.

Beispiel 6

1-Methyl-2-hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

0,8 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 7,5 ml Wasser gelöst und unter Rühren bei 90-100°C 0,4 g (1,27 mMol) des auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise hergestellten Diastereoisomer a von 1-Methyl-2-oxo-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur noch 30 Minuten lang gerührt, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt, die ausgeschiedene kristalline Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. 0,1 g Hydrochlorid wird erhalten, das bei 203-207°C schmilzt. Das Filtrat wird bis auf pH 8 alkalisch gemacht, der sich dabei bildende Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet (0,1 g, Schmelzpunkt 200-203°C). Die Mutterlauge lässt man über Nacht stehen und gewinnt durch Abfiltrieren, Waschen und Trocknen eine zweite Fraktion (0,2 g, Schmelzpunkt 199-203°C). Die beiden Fraktionen werden vereinigt (0,3 g, 72%) und aus 20 ml Äthanol (+ 2 Tropfen Wasser) umkristallisiert. Auf diese Weise werden 0,15 g (36%) reines Diastereoisomer a erhalten, das bei 206 bis 209°C schmilzt.

Analyse für: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 330,41$)

Berechnet: C 69,06 H 7,93 N 8,48

Gefunden: C 69,01 H 8,32 N 8,19

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3470 cm^{-1}
 Iminogruppe 1630 cm^{-1} (sehr schwach)
 Aromatische Grundschiwingung 1610, 1520 cm^{-1}
 Bohlmann-Bande 2820, 2760 cm^{-1} .

UV-Spektrum:

$\lambda_{\text{max}} = 282-286 \text{ nm}$

$\epsilon = 3900$.

Beispiel 7

2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9-methoxy-10-hydroxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid

1,4 g (0,005 Mol) des wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomer a von 2-Oxo-3,4-cyclopentano-9-methoxy-10-hydroxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden unter Erwärmen in 70 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden 1,05 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 25 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wird 5 Minuten lang gekocht und dann auf ein Drittel seines Volumens eingeeengt. Die sich beim Abkühlen ausscheidenden Kristalle werden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 1,50 g (88%) rohes Hydrochlorid, das aus 44 ml Methanol umkristallisiert wird. 0,9 g (53%) des Hydrochlorids von Diastereoisomer a werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 187-197°C.

Analyse für: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ ($M = 338,83$)

Berechnet: C 60,27 H 6,84 N 8,27 Cl 10,46

Gefunden: C 57,43 H 7,79 N 8,16 Cl 9,47

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3460, 3390 (diffus) cm^{-1}
 quaternäres Stickstoffatom 2570 cm^{-1}
 aromatische Grundschiwingung 1620, 1540 (breit) cm^{-1} .

Beispiel 8

2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-methylendioxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

3,14 g (0,015 Mol) des wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomers b von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-methylendioxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden in einem Gemisch aus 60 ml Äthanol und 30 ml Chloroform warm gelöst, und zu der Lösung wird 1 g Natriumhydroxyd in 15 ml Wasser gegeben. Nach Zusatz der Lösung von 0,75 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 1 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch unter Rühren 2 Stunden lang gekocht. Das Gemisch wird mit weiteren 0,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Wasser verrieben, filtriert, mit Wasser mehrmals gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 2,9 g (88%) rohes Diastereoisomer b, das bei 206-215°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus der 30fachen Menge Chloroform schmilzt das Produkt bei 233-239°C.

Analyse für: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 314,39$)

Berechnet: C 68,77 H 7,05 N 8,91

Gefunden: C 68,72 H 6,99 N 8,78

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3250, 3120 (diffus) cm^{-1}
 Iminogruppe 1650, 1620 cm^{-1}
 aromatische Grundschiwingung 1500, 1470 cm^{-1} .

Kernresonanzspektrum (δ -Werte):

2-N-OH 8,50 (diffus)

8, 11 H 6,67 6,50

9,10-O-CH₂-O- 5,82.

Beispiel 9

2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

9,9 g des wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomers a von 2-Oxo-3,4-cycloheptano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden warm in 150 ml Äthanol gelöst. Dieser Lösung wird die Lösung von 2,3 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 6 ml Wasser zugesetzt und dann das Reaktionsgemisch mit 1,4 g Natriumhydroxyd in 6 ml Wasser alkalisch gemacht. Das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss 10 Minuten lang gekocht und dann über Nacht in den Eisschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit kaltem Äthanol gewaschen. Man erhält 9,3 g (90%) des rohen Diastereoisomers a, das bei 184 bis 240°C schmilzt. Dieses Produkt wird aus einem im Verhältnis 3 : 1 bereiteten Gemisch von Tetrahydrofuran und Äthanol zweimal umkristallisiert, wobei 4,25 g reines, bei 201 bis 203 schmelzendes Diastereoisomer a erhalten werden.

Analyse für: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 344,46$)

Berechnet: C 69,74 H 8,19 N 8,13

Gefunden: C 68,85 H 8,52 N 8,60

Infrarotspektrum:

Hydroxylgruppe 3290 cm^{-1}
 aromatische Grundschiwingung 1620, 1525 cm^{-1} .

Kernresonanzspektrum (δ -Werte):

2-N-OH 9,78 Singulett

8 H, 11 H 6,74, 6,56 Singulett

9,10-OCH₃ 3,88, 3,86 Singulett.

Beispiel 10

2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

Ein Gemisch aus 192 g (1 Mol) 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin, 250 ml 1-Acetylcyclohexen, 500 ml Äthanol

und 40 ml 0,1%iger wässriger Natriumhydroxyldlösung werden in Stickstoffatmosphäre 55 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Innerhalb dieser Zeit wird die Hälfte des Dihydroisochinolins umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit je 100 ml Äthanol zweimal gewaschen. Man erhält 93 g (30%) eines bei 149-152°C schmelzenden Produktes, das aus Diastereomer b und 5-10% Diastereomer a besteht. Dieses Produkt wird aus der zehnfachen Menge Äthanol umkristallisiert. Man erhält 73 g (23%) reines Diastereoisomer b, das bei 153-154°C schmilzt.

Zu der Mutterlauge der Cycloadditionsreaktion werden 6,7 g (0,1 Mol) Methylamin-hydrochlorid gegeben, das Gemisch wird 4 Stunden lang gekocht. Dabei wird auch die zweite Hälfte des als Ausgangsstoff eingesetzten Isochinolins umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt, dann der Niederschlag abfiltriert und mit je 100 ml Äthanol zweimal gewaschen. Man erhält 109 g (35%) eines bei 146-149°C schmelzenden kristallinen Produktes (Diastereoisomer a, verunreinigt mit 10-15% Diastereoisomer b). Bei Umkristallisieren aus der fünffachen Menge Benzol werden 57 g (18%) des reinen Diastereoisomers a erhalten, das bei 155-157°C schmilzt.

Die Mutterlauge des rohen Diastereoisomers a wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die sich abscheidenden Kristalle werden anderntags abfiltriert, mit je 50 ml Äthanol zweimal gewaschen. Man erhält 38 g (12%) einer zweiten Fraktion, die bei 140-144°C schmilzt und zu 80% aus Diastereoisomer a, zu 20% aus Diastereoisomer b besteht.

Die Mutterlauge wird eingedampft, der Eindampfrückstand in 200 ml Benzol gelöst und die Lösung fünfmal mit je 100 ml 2%iger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit gesättigter Sodalösung bis zu pH 8 alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Öl wird durch viermaliges Extrahieren mit je 100 ml Benzol abgetrennt, die vereinigten benzolischen Lösungen werden viermal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Die 55 g (18%) Eindampfrückstand sind ein Diastereoisomergemisch, bestehend aus 50% Diastereoisomer a und 35% Diastereoisomer b.

Die Gesamtausbeute beträgt 95%.

Analyse für $C_{19}H_{25}NO_3$ ($M = 315,42$):

| | Berechnet: | Gefunden: | |
|-----|------------|-------------------|-------------------|
| | | Diastereoisomer a | Diastereoisomer b |
| 5 C | 72,35 | 72,44 | 72,22 |
| H | 7,99 | 8,11 | 8,13 |
| N | 4,44 | 4,52 | 4,46 |

¹⁰ UV-Spektrum:

Isomer a: $\lambda_{\max} = 283 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,602$

Isomer b: $\lambda_{\max} = 283 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,602$.

¹⁵ Infrarotspektrum: (cm^{-1})

| | Isomer a | | Isomer b | |
|--|----------|-----------|----------|---------------------|
| 20 Oxogruppe | 1705 | | 1710 | |
| aromatische Grundschiwingung | 1520 | 1615 | 1525 | 1615 |
| Bohlmann-Bande | 2765 | 2820 | — | |
| 25 (schwach) | | | | |
| -O-CH ₃ symmetrische Valenzschwingung | 2845 | | 2845 | |
| -CH ₂ - symmetrische Valenzschwingung | 2865 | | 2865 | |
| 30 -CH ₂ - asymmetrische Valenzschwingung | 2945 | | 2945 | |
| 35 -OCH ₃ asymmetrische Valenzschwingung | 2980 | | 2980 | |
| Kernresonanzspektrum (δ -Werte) | | | | |
| 40 9,10-OCH ₃ | 3,83 | Singulett | 3,85 | Singulett |
| 11b H | — | | 4,22 | Quartett, J = 10; 5 |
| 45 8 H, 11 H | 6,62 | 6,55 | 6,58 | 6,53 |

Beispiel 11

⁵⁰ 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

a)

18,4 g (0,0585 Mol) des gemäss Beispiel 10 hergestellten Diastereoisomers von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden unter Erwärmen in 185 ml Äthanol gelöst. Dieser Lösung werden 4,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 30 ml Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit der Lösung von 2,6 g Natriumhydroxyd in 4 ml Wasser alkalisch gemacht, dann 5 Minuten lang gekocht und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit je 15 ml 50%igem Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 15,2 g (79%) eines bei 237 bis 242°C schmelzenden Produktes, das aus 1200 ml Äthanol umkristallisiert wird. Man erhält 10,5 g (55%) Diastereoisomer a, das bei 238-241°C schmilzt.

Zur Herstellung des sauren Maleinats werden 5 g Maleinsäure in 30 ml Äthanol gelöst und der Lösung bei 40-50°C

10 g Diastereoisomer a zugesetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 12 g (89%) des bei 171-172°C schmelzenden Maleinates, dessen Schmelzpunkt sich auch bei Umkristallisieren aus der dreieinhalbfachen Menge Äthanol nicht ändert.

b)

31,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 315 ml Wasser gelöst. Bei 95°C werden unter Rühren zu der Lösung 31,5 g (0,1 Mol) des wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellten Diastereoisomers b von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin zugegeben. Das Gemisch wird fünf Minuten lang gekocht und dann auf 8°C abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und dreimal mit je 20 ml 50%igem Äthanol gewaschen. Man erhält 35,7 g (98%) des bei 213-217°C schmelzenden Hydrochlorides. Dieses wird unter Erwärmen in 800 ml 50%igem Äthanol gelöst. Zu der kochenden Lösung werden 4,4 g Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird der Niederschlag abfiltriert, mit 50%igem Äthanol gewaschen und dann getrocknet. 25,2 g (77%) rohes Diastereoisomer b werden erhalten, welches bei 216-218°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus der hundertfachen Menge Äthanol liegt der Schmelzpunkt bei 217-219°C.

Zur Herstellung des sauren Maleinates wird 1 Teil Maleinsäure in der zehnfachen Menge Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit zwei Teilen Diastereoisomer b versetzt und dann bis zum Opal werden Äther zugegossen. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen, filtriert dann den Niederschlag ab, und wäscht mit einem im Verhältnis 1 : 2 bereiteten Gemisch aus Äther und Äthanol. 91% des rohen Maleinates werden erhalten, welches bei 175-178°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge 98%igem Äthanol liegt der Schmelzpunkt bei 177-179°C.

c)

31,5 g (0,1 Mol) des wie im Beispiel 10 beschrieben hergestellten Diastereoisomers b von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden unter Erwärmen in 300 ml Äthanol gelöst und der Lösung 10 g Natriumhydroxyd in 150 ml Wasser zugesetzt. Nach Zusatz von 7,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch 10 Minuten lang gekocht. Nach Filtrieren bei Zimmertemperatur werden 25,1 g (78%) eines Gemisches aus den Diastereoisomeren b und c erhalten. Die Mutterlauge wird eingedampft, der feste Eindampfrückstand mit Wasser digeriert und dann filtriert. Auf diese Weise werden weitere 5,45 g (16%) Substanz erhalten (Schmelzpunkt 184-189°C).

15 g Maleinsäure werden in 200 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung werden beide Fraktionen des Diastereoisomergemisches b und c gegeben. Nach Abkühlen der kochenden Lösung auf Zimmertemperatur wird die kristalline Substanz abfiltriert und mit kaltem Äthanol gewaschen. Diese erste Fraktion (8,1 g, 17%) Schmelzpunkt 189-193°C enthält hauptsächlich das Diastereoisomer c. Nach Umkristallisieren aus 100 ml 94%igem Äthanol erhält man 3,7 g saures Maleinat des reinen Diastereoisomers c. Das Maleinat schmilzt bei 194-196°C. Die Mutterlauge enthält des Gemisch der beiden Diastereoisomeren.

Die Base wird folgendermassen freigesetzt: 2 g des Maleinates werden in 20 ml 50%igem Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 4 ml 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Nach Filtrieren, Waschen mit destilliertem Wasser und Trocknen erhält man 1,4 g reines Diastereoisomer c, das bei 218-223°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{26}N_2O_3$ (M = 330,41):

| | Diastereoisomer a | | Diastereoisomer b | | Diastereoisomer c | |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| Berechnet: | | | | | | |
| C | 69,06 | 69,25 | 69,95 | 68,26 | | |
| H | 7,93 | 8,13 | 8,12 | 8,30 | | |
| N | 8,48 | 9,13 | 8,52 | 8,73 | | |
| Infrarotspektrum: (cm ⁻¹) | | | | | | |
| Hydroxylgruppe | 3250 | 3160 (diffus) | 3090 | 3200 (diffus) | 3480 | 3090 (diffus) |
| Iminogruppe | 1675 (sehr schwach) | 1670 (sehr schwach) | 1670 (sehr schwach) | 1670 (sehr schwach) | | |
| Aromatische Grundschiwingung | 1620 | 1525 | 1620 | 1530 | 1615 | 1525 |
| Bohlmann-Bande | 2760 | 2820 (sehr schwach) | — | — | — | — |
| Kernresonanzspektrum (δ-Werte) | | | | | | |
| | Diastereoisomer a | | Diastereoisomer b | | Diastereoisomer c | |
| 2-N-OH | 9,90 Singulett | | 9,37 Singulett | | 10,25 Singulett | |
| 8 H, 11 H | 6,60 Singulett | 6,71 Singulett | 6,58 Singulett | 6,70 Singulett | 6,53 Singulett | 6,80 Singulett |
| 9,10-OCH ₃ | 3,84 Singulett | 3,86 Singulett | 3,84 Singulett | 3,85 Singulett | 3,60 Singulett | 3,20 Singulett |
| 11bH | — | — | — | — | 4,25 Triplet | |

Beispiel 12

2-Hydroxyimino-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

45 a)

10 g des wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomers a von 2-Oxo-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden warm in 35 ml Äthanol gelöst. Der Lösung werden 2,5 g (0,35 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 3 ml Wasser zugesetzt, dann wird das Gemisch durch Zusatz von 1,45 g (0,036 Mol) Natriumhydroxyd in 2 ml Wasser alkalisch gemacht. Das Gemisch wird 10 Minuten lang am Rückfluss gekocht und dann über Nacht in den Eisschrank gestellt. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wird abfiltriert, zuerst mit Wasser, dann mit 60%igem kaltem Äthanol gewaschen und dann getrocknet. 4,4 g (42%) eines bei 178-183°C schmelzenden Rohproduktes werden erhalten. Dieses wird aus 70 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3,2 g (30%) reines Diastereoisomers a, das bei 180-182°C schmilzt.

Aus der Mutterlauge kann durch Eindampfen und Umkristallisieren eine weitere Fraktion gewonnen werden.

b)

10 g (0,033 Mol) des wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomers b von 2-Oxo-3,4-cyclopentano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden bei 80-90°C zu einer Lösung von 20 g Hydroxyl-

amin-hydrochlorid in 200 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur noch 20 Minuten lang gerührt und dann auf 20°C abgekühlt. Die ausgeschiedene Substanz wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 10,2 g Hydrochlorid, das bei 183-185°C schmilzt. Dieses Produkt wird in 70 ml 50%igem wässrigem Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit etwa 10 ml 20%iger Natronlauge bis zu pH 9-10 alkalisch gemacht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Auf diese Weise erhält man 7,35 g (70%) Diastereoisomer b, das bei 208-210°C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge Dioxan liegt der Schmelzpunkt bei 211-213°C.

Zur Herstellung des Maleinats werden 1 Teil Maleinsäure und 2 Teile Maleinsäure unter Rückfluss in der 50fachen Menge 98%igem Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen werden Kristalle erhalten, die bei 173-175°C schmelzen (saures Salz, M = 432,46, Ausbeute 80%). Nach Umkristallisieren aus 98%igem Äthanol liegt der Schmelzpunkt bei 173-175°C.

Analyse für C₁₈H₂₄N₂O₃ (M = 316,40):

| Berechnet: | | Gefunden: | | | |
|------------|-------|-------------------|--|-------------------|--|
| | | Diastereoisomer a | | Diastereoisomer b | |
| C | 68,33 | 68,59 | | 67,69 | |
| H | 7,64 | 8,26 | | 7,93 | |
| N | 8,85 | 8,85 | | 9,04 | |

Infrarotspektrum: (cm⁻¹)

| | 3280 | | 3190 | 3080 |
|------------------------------|----------------|------|----------------|------|
| Hydroxylgruppe | (diffus) | | (diffus) | |
| Iminogruppe | 1670 | | 1670 | |
| | (sehr schwach) | | (sehr schwach) | |
| aromatische Grundschiwingung | 1615 | 1520 | 1615 | 1530 |
| Bohlmann-Bande | 2760 | 2820 | — | |

| | Diastereoisomer a | | Diastereoisomer b | |
|--|-------------------|------|-------------------|------|
| -OCH ₃ , symmetrische Valenzschwingung | 2840 | | 2840 | |
| -OH ₂ , symmetrische Valenzschwingung | 2880 | | 2880 | |
| -CH ₂ , asymmetrische Valenzschwingung | 2920 | 2945 | 2920 | 2945 |
| -OCH ₃ , asymmetrische Valenzschwingung | 2975 | | 2975 | |

Kernresonanzspektrum (δ-Werte)

| | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|
| 8,11 Wasserstoff | 6,55 | 6,70 | 6,55 | 6,70 |
| 9,10-OCH ₃ | 3,80 | | 3,80 | |
| 2-NOH | 9,50 | | — | |

Beispiel 13

2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-diäthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

- 5 a) 20 g (0,058 Mol) des wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellten Diastereoisomers b von 2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-diäthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden unter Rühren bei 90-100°C zu einer Lösung von 40 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 350 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird bei der angegebenen Temperatur 10 Minuten lang gerührt, dann abgekühlt und bei 25°C filtriert. Die Kristalle werden dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. 23 g des bei 178-181°C schmelzenden Hydrochlorides werden 15 erhalten. Dieses wird in 200 ml 50%igem Äthanol warm gelöst und der pH-Wert mit 20%iger Natronlauge auf 9 eingestellt. Die Lösung wird auf 35°C abgekühlt, die ausfallenden Kristalle werden dreimal mit je 40 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 17,8 g (86%) rohes Diastereoisomer b, das bei 168-170°C schmilzt. Durch Umkristallisieren aus 700 ml Äthanol werden 14,4 g (70%) eines bei 178-180°C schmelzenden Produktes erhalten.

- b) 25 Zu der Mutterlauge der rohen Diastereoisomeren b und c wird die gleiche Menge Wasser gegeben und dann auf 0°C abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert (1,1 g) und aus Äthanol zweimal umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,55 g Diastereoisomer c, das bei 178 bis 30 183°C schmilzt.

Analyse für C₂₁H₃₀N₂O₃ (M = 358,47):

| Berechnet: | | Gefunden: | |
|------------|-------|-------------------|-------------------|
| | | Diastereoisomer b | Diastereoisomer c |
| C | 70,36 | 70,33 | 70,01 |
| H | 8,44 | 8,78 | 8,54 |
| N | 7,82 | 7,74 | 8,08 |

Infrarotspektrum: (cm⁻¹)

| | | |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| 45 Hydroxylgruppe | 3270 (diffus) | 3090, 3220 (diffus) |
| Iminogruppe | 1680 (sehr schwach) | 1665 (sehr schwach) |
| 50 aromatische Grundschiwingung | 1610, 1520 | 1610, 1520. |

Beispiel 14

2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin

- 55 Eine Lösung von 19,2 g (0,1 Mol) 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin, 25 ml 1-Acetylcyclohexen und 0,7 g Methylaminhydrochlorid in 50 ml Äthanol wird 10 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 150 ml Benzol gelöst. Die benzolische Lösung wird mit 180 ml 10%iger wässriger Salzsäure in drei Teilen extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte werden kalt geklärt und dann bis pH 7,5-8 alkalisch gemacht. Die ausgeschiedene ölarartige Substanz wird dreimal mit je 70 ml Benzol ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels aus den vereinigten benzolischen Phasen erhält man 28,1 g (89,2%) des Diastereoisomergemisches von

2-Oxo-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin.

Das erhaltene Diastereoisomergemisch wird in 80 ml Äthanol gelöst und die Lösung zu 28,1 g Hydroxylaminohydrochlorid in 280 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 5 Minuten lang am Rückfluss gekocht und dann durch Destillation der Alkohol entfernt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 14,5 g (39,7%) 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizinhydrochlorid, welches als Diastereoisomergemisch von 60% Diastereoisomer a, 30% Diastereoisomer b und 10% Diastereoisomer c vorliegt. Die wässrige Mutterlauge wird bis pH 8-8,5 alkalisch gemacht, die ausgeschiedene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Weitere 5,9 g (16,1%) 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden erhalten. Die Substanz ist ebenfalls ein Diastereoisomergemisch, in dem die einzelnen Diastereomeren in dem oben genannten Verhältnis vorliegen.

Beispiel 15

2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-5-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinoliziniumjodid

a)

3,3 g (0,01 Mol) des Diastereoisomers b von 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung mit 2 ml Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden lang bei 100°C gehalten. Dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der

Rückstand mit wenig Äthanol verrieben. Die kristalline Substanz wird abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. 3,6 g (76%) der rohen quaternären Verbindung werden erhalten, die bei 222-229°C schmilzt. Das Rohprodukt wird aus dem Gemisch von 50 ml Äthanol und 20 ml Wasser umkristallisiert.

Dabei erhält man 1,85 g (39%) des reinen Diastereoisomers b von 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-5-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinoliziniumjodid. Das Produkt schmilzt bei 239-242°C.

10 Analyse für: $C_{20}H_{29}N_2O_3J$ (M = 472,36)

Berechnet: C 50,86 H 6,18 N 5,93 J 26,87

Gefunden: C 50,86 H 6,80 N 5,80 J 26,31

b)

15 3,3 g (0,01 Mol) des Diastereoisomers c von 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und zu der Lösung 2 ml Methyljodid gegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden lang bei 100°C gehalten. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 5 ml Äthanol verrieben. Die kristalline Substanz wird abfiltriert und mit wenig Äthanol gewaschen. Man erhält 3,7 g (77%) Rohprodukt, das bei 252-255°C schmilzt. Durch Umkristallisieren aus dem Gemisch von 25 50 ml Äthanol und 20 ml Wasser werden 2,6 g (55%) des Diastereoisomeren c von 2-Hydroxyimino-3,4-cyclohexano-5-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinoliziniumjodid erhalten. Das Produkt schmilzt bei 244-245°C.

30 Analyse für: $C_{20}H_{29}N_2O_3J$ (M = 472,36)

Berechnet: C 50,86 H 6,18 N 5,93 J 26,87

Gefunden: C 49,26 H 6,70 N 5,95 J 26,66