

PATENTSCHRIFT 144 668

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³	
(11)	144 668	(44)	29.10.80	3(51) C 07 D 215/12
(21)	AP C 07 D / 213 989	(22)	29.06.79	
(31)	5062 31642	(32)	22.01.79 19.04.79	(33) US

-
- (71) siehe (73)
- (72) Bach, Nicholas J.; Kornfeld, Edmund C., US
- (73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US
- (74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

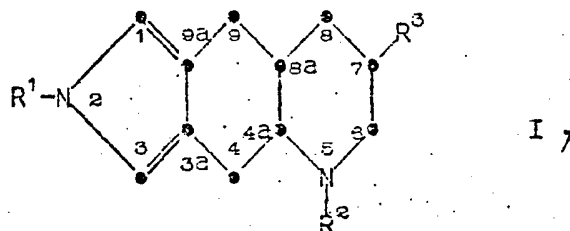
(54) Verfahren zur Herstellung von
Octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolinen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolinen, die über eine dopaminartige Wirksamkeit verfügen. Sie eignen sich z.B. zur Behandlung von Parkinson-Syndrom, zum Teil auch zur Hemmung einer Prolaktinabscheidung. Beispielsweise wird zur Herstellung von trans-dl 1-5-n-Propyl-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-octahydro-2H-pyrrolo (3,4-g) chinolin trans-dl 1-2-Acetyl-5-n-propyl-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-octahydro-2H-pyrrolo (3,4-g) chinolin mit Natriumhydroxid umgesetzt.

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

Verfahren zur Herstellung von
Octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolinen

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von trans-dl-5- und 7-substituierten-4,4a,5,6,7,8,8a,-9-Octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolinen der allgemeinen Formel I



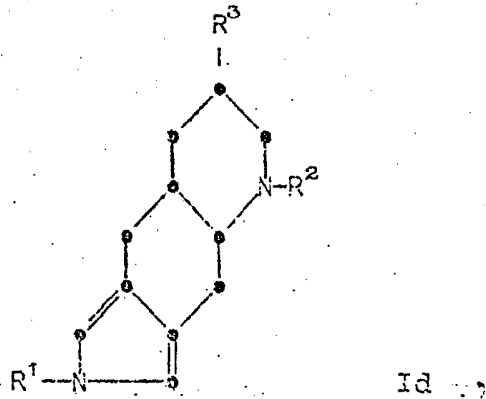
worin

R¹ für H oder C₁-C₃-Alkyl steht,

R² für C₁-C₃-Alkyl oder Allyl steht und

R³ für H oder CH₂X steht, wobei X CN, CONH₂, SO₂CH₃, SCH₃ oder OCH₃ bedeutet,

und den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hiervon,
 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung
 der allgemeinen Formel Id



worin

R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht,

R^2 für H, C_1-C_3 -Alkyl oder Allyl steht und

R^3 für H oder CH_2Y steht, worin Y für
 Cl, Br, OSO_2 -Phenyl, O-Tosyl oder
 $SO_2(C_1-C_3)$ Alkyl steht,

mit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^1 für H steht,

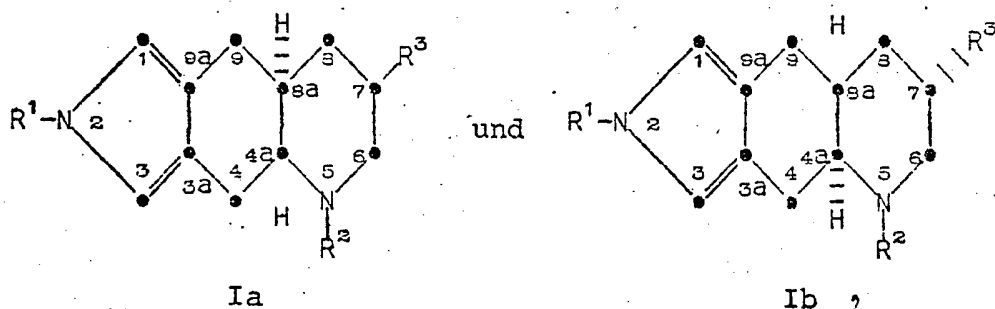
die in obiger Weise erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls durch Umsetzen mit einem Alkylhalogenid in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, bei denen R^1 für C_1-C_3 -Alkyl steht,

diejenigen Verbindungen, bei denen R^2 für H steht, durch Umsetzen mit einem Alkyl- oder Allylhalogenid oder durch reduktive Alkylierung mit einem entsprechenden Aldehyd und einem Metallhydrid in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl oder Allyl steht,

die Verbindungen der allgemeinen Formel Id, worin R^3 für CH_2Y steht, durch Umsetzen mit Natriummethylat, Methylmercaptannatrium, Natriumcyanid oder Natrium-methansulfinat in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^3 für CH_2X steht, wobei X für CN, SCH_3 , SO_2CH_3 oder OCH_3 steht, und

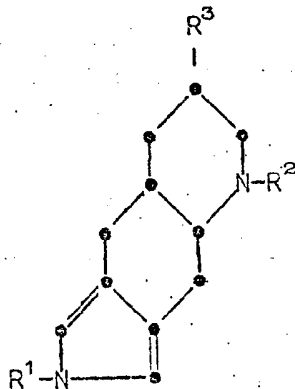
diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 für CH_2CN steht, durch Hydratisierung in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^3 für CH_2CONH_2 steht.

Bei den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind die beiden Sechsringe (an der Bindung 4a, 8a) in trans-Stellung zueinander verbunden, so daß die Verbindungen in Form eines racemischen Paares anfallen. Die beiden das Racemat bildenden Stereoisomeren lassen sich durch folgende Formeln wiedergeben:



Durch Einführung eines Substituenten am C-7 (wobei R^3 eine andere Bedeutung als H hat) entsteht ein neues Chiralitätszentrum, und die Verbindungen mit dieser Struktur kommen daher in Form von vier Stereoisomeren aus zwei racemischen Paaren vor. Die vorliegend angegebenen Herstellungsverfahren ergeben jeweils ein einziges überwiegendes Racemat, das aus dem 4a β ,7 β ,8a-alpha-Isomer und seinem Spiegelbildisomer, dem 4a-alpha,7-alpha,8a β -Isomer, besteht. Die Auftrennung des Racemats in seine diastereoisomeren Komponenten läßt sich durch an sich bekannte Methoden erreichen. Unabhängig von der einem bestimmten Isomer oder Racemat zugeordneten Struktur ist die Erfindung auf die Schaffung von Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel gerichtet, die über eine dopaminartige Wirksamkeit verfügen, ob sie nun in reiner Form als einzelnes Diastereoisomer oder im Gemisch mit ein oder mehreren weniger aktiven oder sogar inaktiven Diastereoisomeren vorliegen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ic



Ic ,

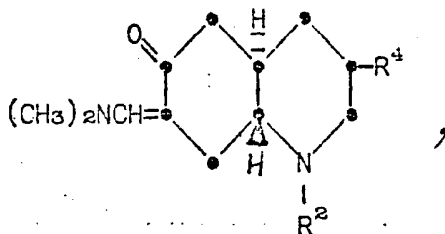
worin

- R^1 für H oder (C_1-C_3) Alkyl-CO steht,
 R^2 für H, Benzyl oder C_1-C_3 -Alkyl steht und
 R^3 für H, $COO(C_1-C_3)$ Alkyl, COOH oder CH_2X^1 steht, wobei X^1 für OH, Cl, $OSO_2(C_1-C_3)$ Alkyl, OSO_2 -Tolyl oder OSO_2 -Phenyl steht,

mit der Maßgabe, daß R^1 und R^3 nicht gleichzeitig H sein kann, falls R^2 für C_1-C_3 -Alkyl steht,

und ihrer Salze,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^4 für H oder $COOZ'$ steht, wobei Z' für (C_1-C_2) Alkyl oder phenylsubstituiertes (C_1-C_2) Alkyl steht,

zuerst mit Kaliumglycinat und dann mit einem Anhydrid umgesetzt, wodurch man eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht, erhält,

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung, bei der R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht, durch Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic überführt, worin R^1 für H steht,

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^3 für COOZ' steht, durch Reduktion mit einem Metallhydrid in eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic überführt, worin R^3 für CH_2OH steht, und

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^3 für CH_2OH steht, mit einem nukleophilen Reagenz, wie Br, Cl oder einem $OSO_2(C_1-C_3)$ Alkyl-, OSO_2 -Phenyl- oder OSO_2 -Tolylhalogenid, umsetzt.

Unter C_1-C_3 -Alkyl wird in obigen Formeln Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl verstanden.

Zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der vorliegenden Verbindungen gehören Salze anorganischer Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, salpetrige Säure oder phosphorige Säure, sowie Salze nichttoxischer organischer Säuren, beispielsweise aliphatischer Mono- oder Dicarbonsäuren, phenylsubstituierter Alkancarbonsäuren, Hydroxyalkancarbonsäuren, Hydroxyalkandicarbonsäuren, aromatischer Säuren, aliphatischer Sulfonsäuren oder aromatischer Sulfonsäuren. Zu solchen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen gehören daher die entsprechenden Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate,

Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Fluoride, Acetate, Propionate, Decanoate, Caprylate, Acrylate, Formiate, Isobutyrate, Caprate, Heptanoate, Propiolate, Oxalate, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelate, Butin-1,4-dioate, Hexin-1,6-dioate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Hydroxybenzoate, Methoxybenzoate, Phthalate, Terephthalate, Benzol-sulfonate, Toluolsulfonate, Chlorbenzolsulfonate, Xylolsulfonate, Phenylacetate, Phenylpropionate, Phenylbutyrate, Citrate, Lactate, β -Hydroxybutyrate, Glykolate, Malate, Tartrate, Methansulfonate, Propansulfonate, Naphthalin-1-sulfonate oder Naphthalin-2-sulfonate.

Die erfindungsgemäßen Zwischenprodukte bilden mit den verschiedensten Säuren geeignete Salze, und somit nicht nur mit nichttoxischen Säuren, und diese Salze werden für Umsetzungs- und Reinigungszwecke verwendet.

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel I sind folgende:

trans-dl-2,5-Dimethyl-7-methylmercaptomethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/-chinolin-sulfat,

trans-dl-2,5-Dimethyl-7-methoxymethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin-sulfat,

trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin-hydrochlorid,

trans-dl-5-Isopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin,

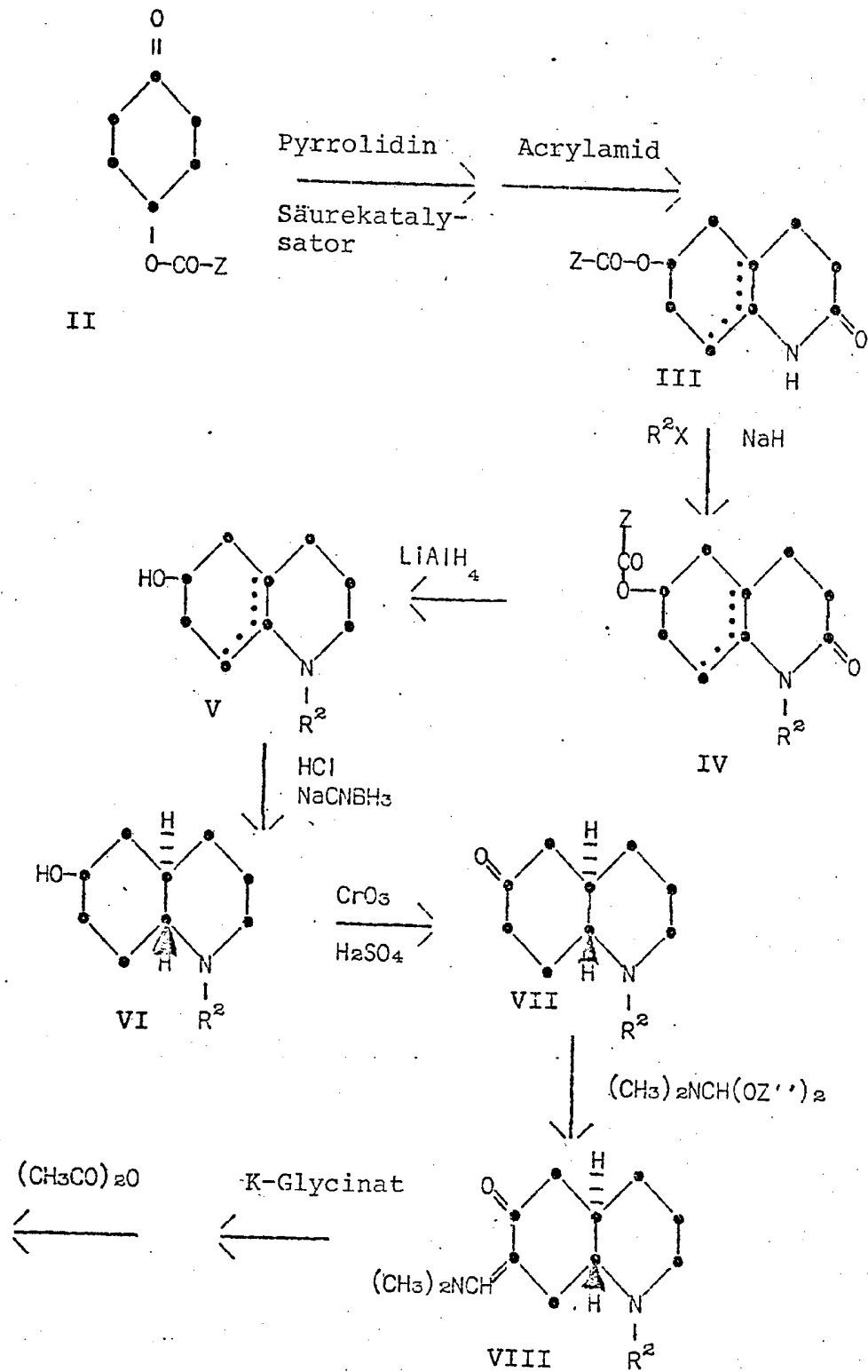
trans-dl-2-Methyl-5-n-propyl-7-methylsulfonylmethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin-maleat,

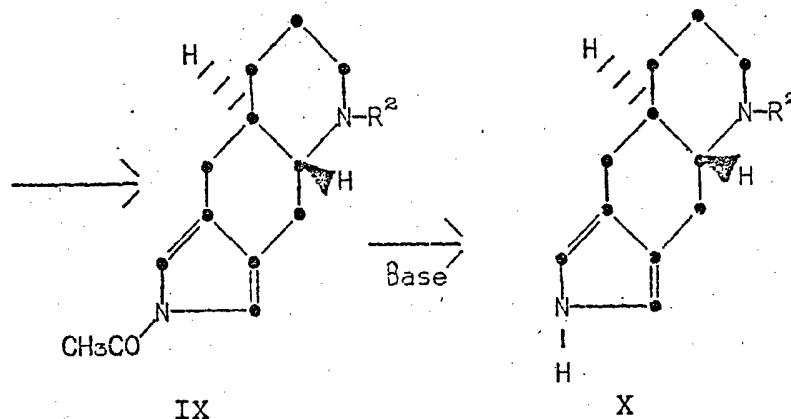
trans-dl-5-Ethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin,

trans-dl-5-Allyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^3 für H steht, lassen sich nach folgendem Reaktionsschema I herstellen. In diesem Reaktionsschema ist der Einfachheit halber lediglich ein Stereoisomer zeichnerisch dargestellt, obwohl natürlich jedes Decahydrochinolin und jedes Octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin in Form eines Racemats vorkommt. Weiter hat der Substituent R^2 eine andere Bedeutung als H.

Reaktionsschema I





In obigem Reaktionsschema I bedeutet der Rest Z-CO eine Acylschutzgruppe, bei der Z für (C₁-C₃)Alkyl, (C₂-C₃)Alkenyl, (C₂-C₃)Alkynyl, (C₅-C₆)Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten beispielsweise Methyl, Methoxy oder Chlor an irgendeiner Stellung des Phenylrings sein können. Beispiele für Reste Z-CO sind daher Acetyl, Propionyl, Butyryl, Propiolyl, Acrylyl, Benzoyl, p-Toluylyl, o-Chlorbenzoyl oder m-Methoxybenzoyl.

Acetale von Dimethylformamid, die sich zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) bei obigem Reaktionsschema I (und zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) bei dem später folgenden Reaktionsschema II) eignen haben die allgemeine Formel (CH₃)₂N-CH-(OZ'')₂, worin Z'' beispielsweise für (C₁-C₈)Alkyl, (C₅-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₄)Alkenyl oder (C₃-C₄)Alkynyl steht. Bevorzugt werden dabei die handelsüblichen Acetale von Dimethylformamid, nämlich die Dimethyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Dibutyl-, Dicyclohexyl-, Dipropyl- oder Dineopentylacetale.

Nach dem obigen Reaktionsschema I wird 4-Acyloxycyclohexanon (II) (hergestellt gemäß J. Chem. Soc. 615, 1949) mit Pyrrolidin in Gegenwart eines sauren Katalysators zu einem Pyrrolidinenamin umgesetzt. Durch nachfolgende Umsetzung dieses Enamins mit Acrylamid erhält man ein Gemisch aus dl-6-Acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und dl-6-Acyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-chinolinon der allgemeinen Formel (III), in der die punktierten Linien die möglichen Stellungen der Doppelbindung angeben.

Im Anschluß daran alkyliert man das saure Stickstoffatom (welches infolge seiner alpha-Stellung zu einer Carbonylgruppe sauer ist) mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel R^2X , worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat und X für ein Halogen, wie Cl, Br oder I, steht, in Gegenwart von Natriumhydrid, wodurch man ein Gemisch aus dl-1-(C_1-C_3)Alkyl (oder -Allyl oder -Benzyl)-6-acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und seinem Delta⁸-Isomer (IV) erhält. Durch Reduktion dieses Amids mit Lithiumaluminiumhydrid oder einem sonstigen geeigneten organometallischen Reduktionsmittel gelangt man zu einem Gemisch aus dl-1-(C_1-C_3) Alkyl (oder -Allyl oder -Benzyl)-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinolin und seinem Delta⁸-Isomer. In diesem Reaktionsgemisch herrschen Bedingungen, die zu einer Hydrogenolyse der Acyloxygruppe in eine Hydroxylgruppe am C-6 führen. Das hierbei erhaltene dl-1-(C_1-C_3)-Alkyl (oder -Allyl oder -Benzyl)-6-hydroxyoctahydrochinolin-Gemisch wird dann durch Behandlung mit Chlorwasserstoffsäure in ein Ammoniumsalz überführt, und das entstandene Ammoniumsalz wird anschließend mit Natriumcyanoborhydrid reduziert, wodurch man zu trans-dl-1-(C_1-C_3)Alkyl (oder -Allyl oder -Benzyl)-6-hydroxydecahydrochinolin (VI)

gelangt. Anschließend wird das trans-dl-1-(C₁-C₃)Alkyl (oder -Allyl oder -Benzyl)-6-hydroxydecahydrochinolin (VI) zur entsprechenden 6-Oxoverbindung (VII) oxidiert, wozu man vorzugsweise Chromtrioxid in Essigsäure verwendet. Sodann setzt man diese 6-Oxoverbindung (VII) nach dem in C.A. 80, 59815z(1974), Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim 2572-7 (1973) beschriebenen Verfahren mit Dimethylformamidmethylacetal um, wodurch man zu einem 7-Dimethylaminomethylen-6-oxo-derivat (VIII) gelangt. Durch Reaktion dieses Derivats mit Kaliumglycinat und anschließende Behandlung des hierbei entstehenden Zwischenprodukts mit Essigsäureanhydrid erhält man ein tricyclisches Derivat, nämlich trans-dl-2-Acetyl-5-[(C₁-C₃)alkyl, allyl oder benzyl]/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin (IX). Durch abschließende Entfernung der am N-2 vorhandenen Acetylgruppe mit einer Base gelangt man zu einem Dopaminagonisten (X), falls R² für (C₁-C₃)Alkyl oder Allyl steht, oder zu einem wertvollen Zwischenprodukt, falls R² Benzyl bedeutet.

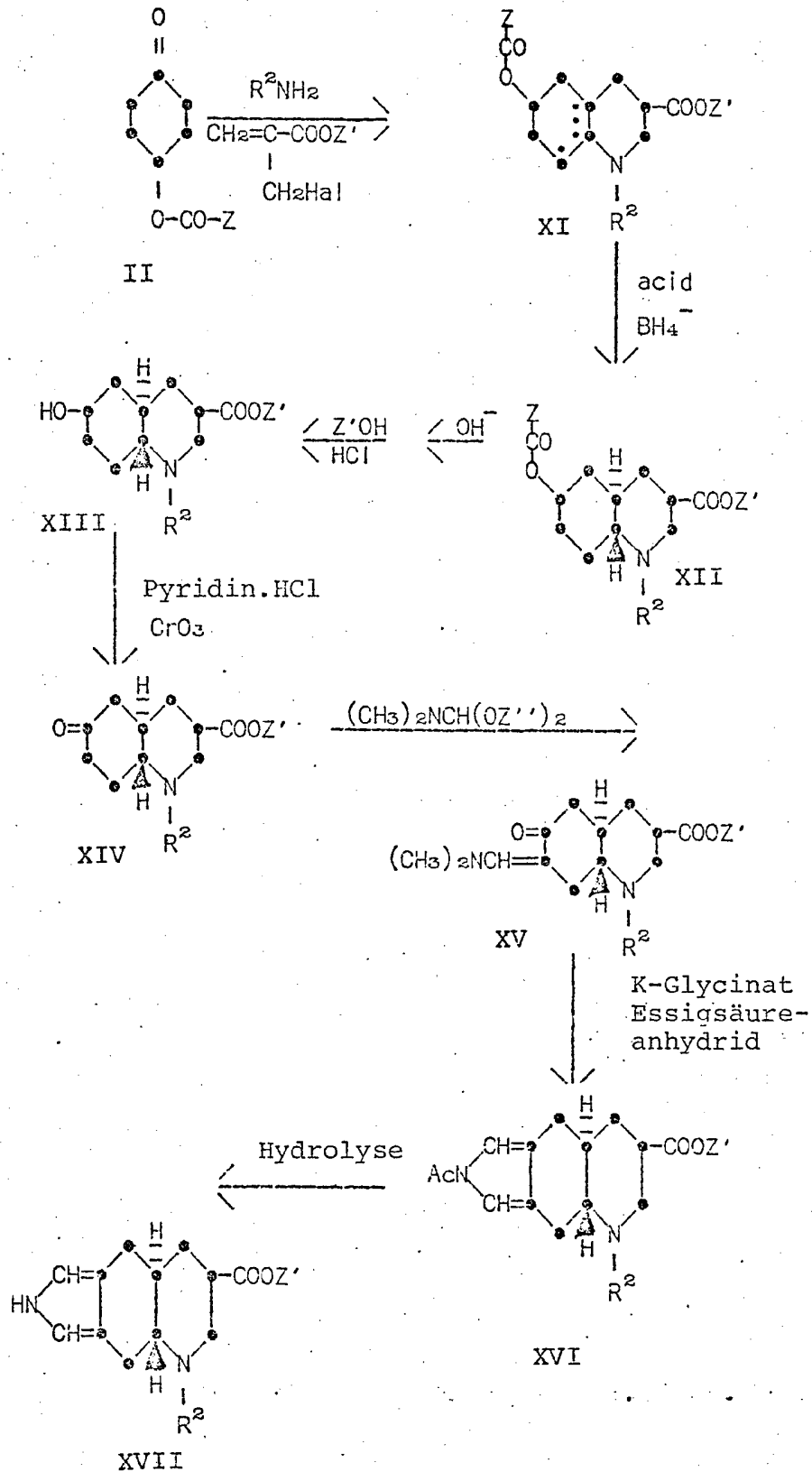
Diejenigen Verbindungen, bei denen R¹ für C₁-C₃-Alkyl steht, werden aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (X) hergestellt, indem man das in seinem Pyrrolring vorhandene saure Wasserstoffatom mit Natriumhydrid oder einer sonstigen geeigneten Base in ein entsprechendes anionisches Salz überführt und das so erhaltene jeweilige Salz dann durch Umsetzen mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel R¹X, worin R¹ für (C₁-C₃)Alkyl oder Allyl steht und X für Cl, Br oder I steht, umsetzt.

Diejenigen Verbindungen, bei denen R² Benzyl bedeutet, können in folgender Weise in Verbindungen überführt werden, bei denen R² für (C₁-C₃)Alkyl oder Allyl steht.

Zu diesem Zweck wird die Benzylgruppe durch reduktive Abspaltung oder durch Behandlung mit Cyanogenbromid entfernt, wodurch man schließlich zu einer Verbindung gelangt, bei der R^2 für H steht. Die Abspaltung dieser N-Benzylgruppe wird normalerweise mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium-auf-Kohle-Katalysators oder durch Umsetzung mit Cyanogenbromid und nachfolgende reduktive Spaltung (Zink und Essigsäure) der N-Cyanoverbindung durchgeführt. Die hierdurch erhaltene debenzylierte Verbindung kann dann entweder mit einem Allyl- oder einem Niederalkylhalogenid alkyliert oder wahlweise auch unter Verwendung von Acetaldehyd, Propionaldehyd oder einem sonstigen Aldehyd mit einem Metallhydrid, wie Natriumcyanoborhydrid, reduktiv alkyliert werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^3 eine andere Bedeutung als H hat, werden nach einem etwas verschiedenen, jedoch vergleichbaren Verfahren hergestellt, wie es aus dem folgenden Reaktionsschema II hervorgeht. Genauso wie beim Reaktionsschema I wird dieses Verfahren der Einfachheit halber wiederum für ein einzelnes Stereoisomer (in bezug auf die Brückenkopfkonfiguration), nämlich das 4a β ,8a-alpha-Isomer, beschrieben.

Reaktionsschema II



In obigem Reaktionsschema II haben Z und Z' die gleichen Bedeutungen wie beim Reaktionsschema I, während Hal für Chlor oder Brom steht und Z' einen Teil einer leicht hydrolysierbaren Gruppe der allgemein Formel Z'O-CO ist, worin Z' u.a. (C₁-C₂)Alkyl oder durch (C₁-C₂)Alkyl substituiertes Phenyl bedeutet, wie Benzyl, Phenethyl, p-Methoxybenzyl, Methyl oder Ethyl.

Gemäß dem Reaktionsschema II wird ein 4-Acyloxy-cyclohexanon (II) mit einem alpha-Halogenmethylacrylatester, beispielsweise einem Ethylester, und einem Amin der allgemeinen Formel RNH₂, worin R für C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Benzyl steht, umgesetzt. Als Reaktionsprodukt erhält man 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 (XI), worin die punktierte Linie die möglichen Stellungen der Doppelbindung angibt. Diese Isomeren werden dann in üblicher Weise in ihre Hydrochloride überführt, und das hierbei erhaltene Gemisch wird dann mit Natriumcyanoborhydrid zu trans-dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-acyloxydecahydrochinolin (XII) reduziert. Der so gewonnene Diester wird durch Hydrolyse in eine 6-Hydroxy-3-carbonsäure überführt, durch dessen nachfolgende erneute Veresterung der Carboxylgruppe mit Ethanol oder einem sonstigen Alkohol in Gegenwart einer Säure man zu trans-dl-1-substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin (XIII) gelangt. Durch nachfolgende Oxidation der Hydroxygruppe mit Sarett's Reagenz (Pyridinhydrochlorid und Chromtrioxid) entsteht die entsprechende 6-Oxoverbindung (XIV). Durch Behandlung dieses 6-Oxoderivats mit Dimethylformamidmethylacetal kommt es zu einer Reaktion

am C-7 (welches der Ketogruppe benachbart ist) unter Bildung von trans-dl-1-Substituiertem-3-ethoxycarbonyl-6-oxo-7-(dimethylaminomethylen)decahydrochinolin (XV). Dieses Derivat wird mit Kaliumglycinat umgesetzt und das erhaltene Zwischenprodukt dann mit Essigsäureanhydrid behandelt, wodurch man zum entsprechenden tricyclischen Derivat gelangt, nämlich trans-dl-2-Acetyl-5-substituiertem-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin (XVI). Durch Hydrolyse dieser Verbindung mit Natriumethoxid in Ethanol erhält man die entsprechende NH-Verbindung (XVII).

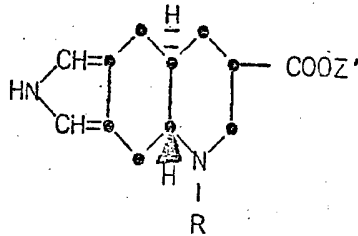
Das Octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin der allgemeinen Formel (XVI) stellt ein einzelnes Isomer dar. Gleichzeitig wird auch das Spiegelbildisomer von (XVI) gebildet, welches ebenfalls zur Erfindung gehört. Aufgrund von Analogien bei den D-Ergolinen wird angenommen, daß das dargestellte Diastereoisomer (XVI) dasjenige Isomer ist, welches als Dopaminagonist wirkt. Das trans-dl-Racemat, welches (XVI) und sein Spiegelbildisomer enthält, ist natürlich ein wertvoller Dopaminagonist, obwohl der Großteil der gewünschten Aktivität bei einem der Stereoisomeren liegt, aus denen es besteht.

Diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (XVI), bei denen R^2 Methyl oder Benzyl bedeutet, können durch Umsetzen mit Cyanogenbromid in Verbindungen überführt werden, bei denen R^2 Ethyl, Allyl oder n-Propyl ist. Das hierbei als Zwischenprodukt anfallende 5-Cyano-derivat läßt sich durch reduktive Spaltung (Zink und Essigsäure) in eine Verbindung überführen, bei der R^2 für H steht. Darüber hinaus kann auch die vorhandene Benzylgruppe durch Hydrieren mit Palladium-auf-Kohle abgespalten werden, wodurch man zu Zwischenprodukten

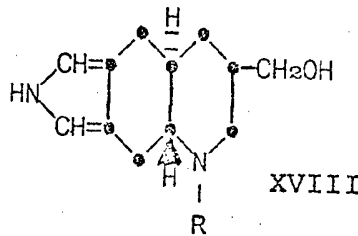
gelangt, bei denen R^2 für H steht. Diejenigen Verbindungen, bei denen R^2 für H steht, können dann durch Alkylierung mit einem Alkylhalogenid, wie R^2Cl , R^2Br oder R^2I , in die entsprechenden Alkylderivate überführt werden. Wahlweise kann man das erhaltene sekundäre Amin auch mit Acetaldehyd, Acrolein oder Propionaldehyd unter reduzierenden Bedingungen ($NaBH_3CN$) umsetzen, wodurch man zu einem N-Ethyl, N-Allyl- oder N-n-Propylderivat gelangt.

Diejenigen Dopaminagonisten der allgemeinen Formel I, bei denen R^3 eine andere Bedeutung als H hat, nämlich die Verbindungen, bei denen R^3 für CH_2X steht, wobei X für CN , OCH_3 , SCH_3 , SO_2CH_3 oder $CO-NH_2$ steht, können gemäß folgendem Reaktionsschema III hergestellt werden:

Reaktionsschema III

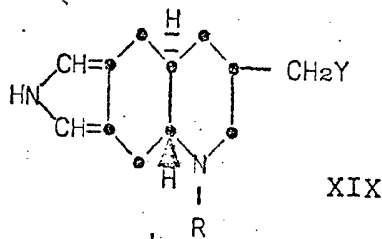


LiAlH_4 XVII

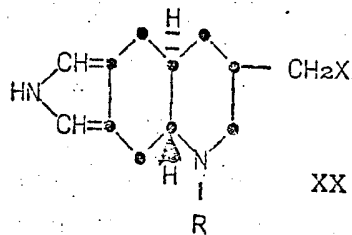


Tosyl-Cl
(C₁-C₃) Alkyl-
SO₂Cl
Phenyl-SO₂Cl

SOCl₂
PCl₅
POCl₃
PBr₃



NaCN
CH₃SNa
CH₃ONa
CH₃SO₂Na



Darin haben Z' und R die oben angegebenen Bedeutungen, während Y für eine abspaltbare Gruppe steht, wie Cl, Br, OSO₂-Phenyl, O-Tosyl oder SO₂(C₁-C₃)Alkyl, R² für H, SO₂-Phenyl, Tosyl oder SO₂(C₁-C₃)Alkyl steht und X für CN, SCH₃, OCH₃ oder SO₂CH₃ steht.

Durch hydrolytische Abspaltung der Acetylgruppe bei einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) gemäß Reaktionsschema II mit Natriumethoxid in Ethanol oder Natriummethoxid in Methanol gelangt man zum entsprechenden Desacetylderivat. Die daran vorhandene Carboalkoxygruppe wird mit einem Metallhydrid, wie LiAlH₄, zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert, wodurch man ein trans-dl-5-Substituiertes-7-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin (XVIII) erhält. Die darin vorhandene Hydroxylgruppe kann durch Chlor oder Brom ersetzt werden, und durch Umsetzen der hierdurch erhaltenen Chlormethyl- oder Brommethylverbindungen mit NaCN gelangt man zu einer Verbindung, bei der R³ für CH₂-CN steht. Andere abspaltbare Gruppen, die durch ein nukleophiles Reagenz, wie durch Mesyloxy-, p-Tosyloxy- oder Benzolsulfonyloxygruppen, leicht ersetzbar sind (falls X bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia oder Ib oder Y bei den Verbindungen der allgemeinen Formel XIX für OSO₂(C₁-C₃)Alkyl, OSO₂-Phenyl oder OSO₂-Tolyl steht), lassen sich durch Acylierung der Hydroxygruppe mit einem Sulfonylhalogenid bilden. Durch Umsetzen der hierdurch entstandenen Verbindungen mit Natriummethylat, Methylmercaptannatrium, Natriumcyanid, Natriummethansulfinat oder sonstigen basischen Salzen von Methanol oder Methylmercaptan gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia oder Ib, bei denen R³ für CH₂X steht und X für SCH₃, OCH₃, CN oder SO₂CH₃

steht. Entsprechende Verbindungen, bei denen X für CONH_2 steht, lassen sich durch Hydratisierung der entsprechenden Cyanoverbindungen herstellen.

Die Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib, bei denen R^2 für H steht, und der Formeln IX sowie X haben zwei Asymmetriezentren, nämlich an den ringverbindenden Kohlenstoffatomen 8a und 4a. Diese Verbindungen können daher in Form zweier Racemate vorkommen, welche gewöhnlich als trans-dl-Racemate und cis-dl-Racemate bezeichnet werden. Aufgrund von ^{13}C NMR-Spektraldaten des Maleatsalzes der Verbindung der allgemeinen Formel X, bei der R^2 für Benzyl steht, wird jedoch angenommen, daß die Reduktion mit Cyanoborhydrid, welche gemäß Reaktionsschema I von einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) verläuft, ein in trans-Stellung verschmolzenes Decahydrochinolin ergibt. Die ^{13}C NMR-Spektraldaten sprechen somit eindeutig für das Vorliegen einer trans-Konfiguration. Darüberhinaus wurde jedoch auch noch eine entsprechende röntgenkristallographische Untersuchung an dem sauber kristallinen Enaminoketon (VIII), worin R^2 für Methyl steht, nämlich dem Vorläufer für das Pyrrol (X), durchgeführt. Bei dieser Röntgenstrukturanalyse ergab sich wiederum klar, daß der Decahydrochinolinring in trans-Stellung verschmolzen ist. Nach den vorliegend beschriebenen synthetischen Methoden entsteht somit lediglich das trans-Racemat, so daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise als trans-dl-Stereoisomere der obigen Formeln Ia und Ib, bei denen R^3 für H steht, dargestellt werden. Dieses Racemat läßt sich durch bekannte Methoden in seine optischen Antipoden auftrennen, wobei die hierbei erhaltenen einzelnen trans-d- und trans-l-Isomeren ebenfalls zur Erfindung gehören.

Hat der Substituent R^3 eine andere Bedeutung als H, dann wird am C-7 ein drittes Chiralitätszentrum eingeführt, wodurch sich, wenigstens theoretisch, die Anzahl der nach den Reaktionsschemen II und III entstehenden Isomeren verdoppelt. Es wird derzeit jedoch angenommen, daß die C-7-Gruppe in trans-Konfiguration zum 8a-Wasserstoffatom vorliegt. So hat in obiger Formel Ia der Substituent R^3 , falls er nicht für H steht, eine β -Konfiguration in bezug auf das 8a-Wasserstoffatom, welches α -Konfiguration aufweist. Beim Spiegelbildisomeren der allgemeinen Formel Ib befindet sich das 8a-Wasserstoffatom in β -Stellung und der C-7-Substituent in α -Stellung. Die dl-trans-7-Substituierten-octahydropyrrolo/3,4-g/chinoline der allgemeinen Formel I fallen somit praktisch in Form eines einzelnen Racemats an.

Eine Betrachtung der dl-trans-1(Substituierten)-6-ketodecahydrochinoline (VII) zeigt darüber hinaus, daß es bei einer Umsetzung mit Dimethylformamid-dimethylacetal sowohl am C-5 als auch am C-7 zu einer Reaktion kommen könnte, da sich diese beiden Kohlenstoffatome in ortho-Stellung zur Ketogruppe befinden, so daß sie gewissermaßen aktiviert sind. Eine entsprechende röntgenkristallographische Analyse des Enamins (VIII) zeigte jedoch deutlich, daß es hierbei nur am Kohlenstoffatom C-7 und nicht am Kohlenstoffatom C-5 zu einer Reaktion gekommen ist. Die schließlich erhaltenen tricyclischen Verbindungen der allgemeinen Formeln IX, X, XVI und I sind somit die linearen Pyrrolo/3,4-g/chinoline und nicht die angularen tricyclischen Verbindungen, welche als 4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-1H-pyrrolo/2,3-i/-chinoline bezeichnet werden.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert.

Ausgangsmaterialien

B e i s p i e l A

trans-dl-2-Acetyl-5-methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin

Aus 52 g 4-Benzoyloxycyclohexanon, 30 ml Pyrrolidin, einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 1000 ml Benzol wird ein Reaktionsgemisch hergestellt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre 1 Stunde in einer mit einer Dean-Stark-Wasserfalle versehenen Apparatur auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und zur Entfernung von Lösungsmittel und sonstigen flüchtigen Materialien unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand, der bei der obigen Reaktion entstandene Pyrrolidinenamin vom 4-Benzoyloxycyclohexanon enthält, wird ohne weitere Reinigung in 1000 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wird mit 42,6 g Acrylamid versetzt. Das so erhaltene neue Reaktionsgemisch wird 21 Stunden unter Stickstoffatmosphäre auf Rückflußtemperatur erhitzt. Eine sich daran anschließende dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemisches ergibt das Vorhandensein eines überwiegenden Fleckes. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zur Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum eingedampft. Der hierbei anfallende Rückstand aus 6-Benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-chinolin-2-on wird in Chloroform gelöst, und die Lösung wird über 350 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) chromatographiert, wobei man als Eluiermittel Chloroform mit zunehmend höheren Mengen an Methanol (0 bis 2 %) verwendet. Diejenigen Fraktionen, die einer dünnschichtchromatographischen Analyse zufolge 6-Benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-chinolin-2-on und sein Isomer enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft. Der anfallende Rückstand wird durch Behandeln mit Hexan kristallisiert, wodurch man zu einem kristallinen

Gemisch aus 6-Benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-chinolin-2-on und dem entsprechenden 3,4,4a,5,6,7-Hexahydroderivat gelangt. Nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und Hexan schmilzt dieses Gemisch im Bereich von 130 bis 150 °C.

Analyse:

berechnet: C 70,83; H 6,32; N 5,16;

gefunden: C 71,05; H 6,19; N 5,33.

Ein entsprechendes NMR-Spektrum des obigen Produkts zeigt, daß das Gemisch etwa 60 % 6-Benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-chinolin-2-on und 40 % 3,4,4a,5,6,7-Hexahydroisomer enthält.

46,5 g des obigen Isomerengemisches werden in 400 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Die Lösung wird mit 80 ml Methyljodid versetzt und das erhaltene Gemisch in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Sodann werden portionsweise 9,6 g Natriumhydrid (in Form einer 50-prozentigen Suspension in Mineralöl) zugesetzt. Nach beendeter Zugabe der gesamten Natriumhydridsuspension wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch unter Stickstoffatmosphäre etwa 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf mit Wasser verdünnt und das wäßrige Gemisch gründlich mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, worauf man die vereinigten Extrakte mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid wäscht und trocknet. Durch anschließendes Entfernen des Chloroforms durch Eindampfen unter Vakuum zur Trockne erhält man 47,3 g eines orangen Öls als Rückstand. Dieses Öl wird aus einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und Hexan umkristallisiert, wodurch man zu Kristallen von 1-Methyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und dem entsprechenden 3,4,4a,5,6,7-Hexahydroisomer gelangt.

Analyse:

berechnet: C 71,56; H 6,71; N 4,91;

gefunden: C 71,33; H 6,90; N 4,67.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren setzt man 59 g eines Gemisches aus 6-Benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und 6-Benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-chinolinon mit n-Propyliodid in Gegenwart von Natriumhydrid um, wodurch man 1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und das entsprechende 3,4,4a,5,6,7-hexahydroisomer erhält. Die so erhaltenen Verbindungen werden chromatographisch über Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus Ether und Chloroform als Eluiermittel gereinigt.

Das obige Verfahren wird erneut wiederholt, indem man anstelle von Methyliodid Benzylbromid verwendet, wodurch man zu einem Gemisch aus 1-Benzyl-6-benzoyloxyhexahydro-2(1H)-chinolinonen gelangt.

Eine Lösung von 47,3 g eines in obiger Weise hergestellten Gemisches aus 1-Methyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und dem entsprechenden 3,4,4a,5,6,7-Hexahydroisomer wird in 800 ml THF gelöst und die Lösung auf etwa 0 °C gekühlt. Sodann gibt man portionsweise 20 g Lithiumaluminiumhydrid zu und erhitzt das erhaltene Gemisch 4 Stunden unter Stickstoffatmosphäre auf Rückflußtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird hierauf abgekühlt und zur Zerstörung von überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid mit Ethylacetat versetzt. Hierauf gibt man 10-prozentiges Natriumhydroxid zu und verdünnt das Gemisch dann zur Zersetzung eventuell noch vorhandener Organometallverbindungen mit Wasser. Das wäßrige Gemisch wird mehrmals mit einem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Isopropanol extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit ge-

gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu einem Rückstand aus einem Gemisch der bei obiger Umsetzung entstandenen Enamine, nämlich zu 1-Methyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinolin und 1-Methyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydrochinolin. (Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dient zur Entfernung der am C-6 vorhandenen Benzoylgruppe unter Bildung eines Benzylalkohols, wodurch in dieser Stellung des Rings eine freie Hydroxylgruppe vorhanden bleibt). Der oben erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung in etwa 300 ml Ether gelöst und die Etherlösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt, wodurch das Hydrochlorid des Enamingemisches entsteht. Der Ether wird dekantiert und der Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml THF und 50 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Unter Kühlen und Rühren werden dann 12 g Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Nach Zusatz des gesamten Cyanoborhydrids wird das Reaktionsgemisch weitere 60 Minuten gerührt und dann auf ein Gemisch aus Eis und 1-normaler wäßriger Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die saure wäßrige Lösung wird mit Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt verworfen. Die Lösung wird dann mit 14-normalem wäßrigem Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Das bei obiger Reaktion entstandene trans-dl-1-Methyl-6-hydroxydecahydrochinolin ist im alkalischen Medium unlöslich und scheidet sich daher ab, und es wird daraus durch mehrfache Extraktion mit einem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Isopropanol extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu 15 g trans-dl-1-Methyl-6-hydroxydecahydrochinolin.

Nach der oben beschriebenen Reaktionsfolge reduziert man zuerst ein Gemisch aus 1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und dem entsprechenden 3,4,4a,5,6,7-

Hexahydroisomer mit Lithiumaluminiumhydrid unter Bildung eines Gemisches aus Delta^{4a}- und Delta⁸-1-n-Propyl-6-hydroxyoctahydrochinolin. Durch Behandlung mit etherischem Chlorwasserstoff wird dieses Gemisch in das entsprechende Enaminhydrochlorid überführt. Durch anschließende Reduktion dieses Enaminhydrochloridzwischenprodukts mit Natriumcyanoborhydrid gelangt man zu trans-dl-1-n-Propyl-6-hydroxydecahydrochinolin (aus 56 g Ausgangsmaterial erhält man 30 g Produkt).

Ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren reduziert man 1-Benzyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolin im Gemisch mit 1-Benzyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-chinolin mit Lithiumaluminiumhydrid, wodurch man zum entsprechenden 1-Benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinolin und 1-Benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a-5,6,7-octahydrochinolin in Form eines Gemisches gelangt. Die Behandlung dieses Gemisches mit etherischem Chlorwasserstoff führt zum entsprechenden Enaminsalz. Durch Reduktion dieses Enaminsalzes mit Natriumcyanoborhydrid erhält man 1-Benzyl-6-hydroxydecahydrochinolin (ausgehend von 65 g Gemisch ergeben sich 49,6 g Endprodukt).

15 g trans-dl-1-Methyl-6-hydroxydecahydrochinolin werden in 250 ml 6-normaler wäßriger Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Unter Rühren versetzt man das Ganze dann tropfenweise über eine Zeitdauer von 10 Minuten mit einer Lösung von 9 g Chromtrioxid in 60 ml 6-normaler wäßriger Schwefelsäure. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch weitere 60 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Das überschüssige Oxidationsmittel wird durch Zusatz von Isopropanol zum Reaktionsgemisch zersetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eis gegossen und

die anfallende saure wäßrige Lösung mit 14-normalem wäßrigem Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Das hierbei entstehende trans-dl-1-Methyl-6-oxodecahydrochinolin ist in der alkalischen Schicht unlöslich und scheidet sich daher ab, und es wird durch mehrmalige Extraktion mit einem Gemisch aus Chloroform und Isopropanol daraus extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu trans-dl-1-Methyl-6-oxodecahydrochinolin, das bei einem Druck von 6 Torr zwischen 105 und 116 °C siedet. Die Ausbeute beträgt 7,7 g (45 %).

Nach dem oben beschriebenen Verfahren löst man 29,5 g trans-dl-1-n-Propyl-6-hydroxydecahydrochinolin in 300 ml Eisessig, den man mit 8 ml 18-normaler wäßriger Schwefelsäure versetzt. Sodann gibt man tropfenweise 55 ml einer Lösung von 26,7 g Chromtrioxid in 23 ml 18-molarer Schwefelsäure zu. Das bei obiger Umsetzung entstandene trans-dl-1-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin wird nach dem oben beschriebenen Verfahren isoliert, wodurch man zu 21,4 g Produkt gelangt.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren oxidiert man 49,6 g trans-dl-1-Benzyl-6-hydroxydecahydrochinolin, wodurch man zu 21,1 g trans-dl-1-Benzyl-6-oxodecahydrochinolin in Form eines dunklen Öls gelangt.

Aus 7,7 g trans-dl-1-Methyl-6-oxodecahydrochinolin, 36 g Dimethylacetal von Dimethylformamid und 250 ml Benzol wird ein Reaktionsgemisch hergestellt. Sodann entfernt man hieraus durch Destillation unter atmosphärischem Druck sowie unter Stickstoffatmosphäre das Benzol solange, bis etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens erreicht ist (1,25 Stunden). Anschließend wird das Ganze mit soviel Benzol versetzt, daß das ursprüngliche Volumen wieder erreicht wird, worauf man den gesamten Vorgang wiederholt (insgesamt viermal).

Am Schluß wird das gesamte Benzol durch Verdampfen unter Vakuum entfernt und der hierbei anfallende Rückstand in 100 g Dimethylformamidmethylacetat gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Vakuum eingedampft, worauf man den Rückstand in Chloroform löst und die Lösung über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Methylendichlorid, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (1 bis 5 %) enthält, als Eluiermittel chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Analyse ähnliche Verbindungen enthalten, werden vereinigt. Die dritte aus der Säule kommende Substanz ist ein gelber Feststoff (Gewicht = 3 g). Der Feststoff wird mit 100 ml Ether erhitzt und die erhaltene Lösung filtriert. Durch Einengen des Filtrats auf etwa 50 ml gelangt man zu 590 mg trans-dl-1-Methyl-6-oxo-7-methylaminomethylendecahydrochinolin, das bei 107 bis 109 °C schmilzt.

Analyse:

berechnet: C 70,23; H 9,97; N 12,60;

gefunden: C 70,17; H 9,74; N 12,87.

Das obige Verfahren wird wiederholt, wobei man abweichend davon als Ausgangsmaterial jedoch trans-dl-1-n-Propyl-6-oxodecahydrochinolin verwendet. Das hierbei anfallende Produkt wird über Magnesiumsilicatgel unter Verwendung von Chloroform, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (1 bis 5 %) enthält, als Eluiermittel chromatographiert. Auf diese Weise gelangt man zu trans-dl-1-n-Propyl-6-oxo-7-dimethylaminomethylendecahydrochinolin.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren setzt man trans-dl-1-Benzyl-6-oxodecyhydrochinolin mit Dimethylformamidmethylacetal um, wodurch man trans-dl-1-Benzyl-6-oxo-7-dimethyl-

aminomethylendecahydrochinolin erhält, welches nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und Hexan bei 109 bis 111 °C schmilzt.

Analyse:

berechnet: C 76,47; H 8,78; N 9,29;

gefunden: C 76,25; H 8,66; N 9,36.

Zur Herstellung des Kaliumsalzes von Glycin setzt man 975 mg Glycin mit 730 mg Kaliumhydroxid in 100 ml wasserfreiem Ethanol um. Sodann gibt man 2,8 g trans-dl-1-Methyl-6-oxo-7-dimethylaminomethylendecahydrochinolin zu und erhitzt das erhaltene Reaktionsgemisch unter Stickstoffatmosphäre etwa 3 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches entfernt man die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum und verdünnt den anfallenden Rückstand mit Ether. Das erhaltene Gemisch wird filtriert, wodurch man zu 3,5 g Addukt gelangt. Das Glycinaddukt wird dann cyclisiert, decarboxyliert und acetyliert, indem man es unter Stickstoffatmosphäre etwa 45 Minuten mit 100 ml Essigsäureanhydrid auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Acylierungsgemisch wird abgekühlt und durch Eindampfen zur Trockne von flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand aus trans-dl-2-Acetyl-5-methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin wird in Methylendichlorid suspendiert und die Suspension filtriert, wodurch man zu 1,7 g Feststoff gelangt. Das Methylendichloridfiltrat wird über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Methylendichlorid, das zunehmende Mengen an Methanol (0 bis 5 %) enthält, als Eluiermittel chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Analyse die gleiche Substanz enthalten, werden vereinigt, mit Natriumbicarbonat sowie mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu einem Rückstand. Zur

Reinigung wird eine Chloroformlösung dieses Rückstand über 30 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) chromatographiert, wozu man als Eluiermittel Chloroform verwendet, das 5 % Methanol enthält. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünn-schichtchromatographischen Analyse die gleiche Substanz enthalten werden vereinigt, wodurch man zu 1,72 g eines viskosen orangen Öls aus gereinigtem trans-dl-2-Acetyl-5-methyl-4,4a-5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin gelangt. Das orange Öl wird in Ether gelöst und die Lösung mit einer Lösung von 870 mg Maleinsäure in Ether versetzt. Das hierdurch entstehende Maleatsalz schmilzt nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ether (1:2) bei 201 bis 203 °C.

Analyse:

berechnet: C 62,05; H 6,94; N 8,04;

gefunden: C 61,81; H 6,82; N 7,97.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren setzt man trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin mit dem Kaliumsalz von Glycin und anschließend mit Essigsäureanhydrid um, wodurch man zu trans-dl-2-n-Propyl-6-oxo-7-dimethylaminomethylendecahydrochinolin gelangt. Diese Verbindung wird chromatographisch gereinigt.

Ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren setzt man trans-dl-1-Benzyl-6-oxo-7-dimethylaminomethylendecahydrochinolin mit dem Kaliumsalz von Glycin sowie mit Essigsäureanhydrid um, wodurch man trans-dl-2-Acetyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7-8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin enthält. Dieses Derivat wird chromatographisch über Magnesiumsilicatgel (Florisil) gereinigt und dann in üblicher Weise in sein Maleat überführt. Das hierbei erhaltene trans-dl-2-Acetyl-

5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/-chinolin-maleat schmilzt nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ether bei 162 bis 164 °C.

Analyse:

berechnet: C 67,91; H 6,65; N 6,60;

gefunden: C 67,76; H 6,40; N 6,58.

B e i s p i e l B

trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin

Aus 2,5 g trans-dl-2-Acetyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin und 200 ml Methylenchlorid wird eine Lösung hergestellt. Die Lösung wird mit 4 g Cynogenbromid versetzt, und das erhaltene Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre etwa 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Eine Chloroformlösung des obigen Rückstands aus dem bei der Reaktion entstandenen trans-dl-1-Acetyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin wird über 200 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Untersuchung die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Durch Umkristallisieren des dabei erhaltenen Rückstands aus Ether gelangt man zu trans-dl-2-Acetyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, das bei 135 bis 137 °C schmilzt. (Gesamtausbeute = 630 mg).

Ein Gemisch aus 0,6 g trans-dl-2-Acetyl-5-cyano-4,4a,5,6,7-8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, 50 ml Eisessig, 10 ml Wasser und 3 g Zinkstaub wird unter Stickstoffatmosphäre etwa 7 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert und das Filtrat auf Eis gegossen. Das wäßrige Filtrat wird mit 14-normalem wäßrigem Ammoniumhydroxid basisch gestellt. Die wäßrige alkalische Schicht wird mehrmals mit einem Gemisch aus Chloroform und Isopropanol extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu einem Rückstand, der aufgrund eines Dünnschichtchromatogramms aus einem Material mit einem einzigen Fleck besteht. Der Rückstand wird in 50 ml Dimethylformamid gelöst, welches man mit 8 g Kaliumcarbonat und 0,4 ml n-Propyliodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre etwa 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt, worauf man das verdünnte Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wird mit Wasser sowie gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu einem Rückstand, der im Dünnschichtchromatogramm einen hauptsächlichen Fleck an Produkt ergibt, bei dem es sich um trans-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin handelt.

B e i s p i e l C

trans-dl-2-Acetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-
/3,4-g/chinolin

Man löst 3,5 g trans-dl-2-Acetyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin in 196 ml Ethanol, welchem man 0,5 g eines 5-prozentigem Palladium-auf-Kohle-Katalysators zusetzt. Das Gemisch wird in einem Adams-Gerät

bei Raumtemperatur und einem anfänglichen Wasserstoffdruck von $4,13 \times 10^6$ dyn/cm² hydriert. Nach zweistündiger Hydrierung sind 100 % der theoretischen Wasserstoffmenge absorbiert. Das Hydriergemisch wird aus dem Gerät entfernt und der Katalysator abfiltriert. Eine entsprechende dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemisches zeigt, daß insgesamt zwei wesentliche Flecke vorhanden sind, von denen einer aus Ausgangsmaterial besteht. Durch Konzentrieren des Filtrats unter Vakuum gelangt man zu einem kristallinen Material. Durch weitere Konzentrierung des hierbei anfallenden Filtrats erhält man weiteres kristallines Material. Die beiden Materialien werden vereinigt und in Wasser gelöst, worauf man die wäßrige Lösung mit 14-normalem wäßrigem Ammoniumhydroxid basisch stellt. Die alkalische Schicht wird mehrmals mit einem Gemisch aus Chloroform und Isopropanol extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu einem Rückstand aus dem bei der obigen Hydrierung entstandenen trans-dl-2-Acetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin. Der Rückstand wird mit Hexan gewaschen. Er schmilzt bei 89 bis 91 °C. Zur Herstellung des entsprechenden Maleatsalzes löst man den Rückstand in Ether und versetzt die Lösung mit überschüssiger Maleinsäure in Ether. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Methanol und Ether schmilzt dieses Maleatsalz bei 150 bis 151 °C.

B e i s p i e l D

trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin

0,3 g trans-dl-2-Acetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin werden in 15 ml Methanol gelöst, das man mit 2 ml 2-normalem wäßrigem Natriumhydroxid versetzt. Das Hydrolysegemisch wird bei Umgebungstemperatur 0,75 Stunden unter

Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt, worauf man die erhaltene alkalische Schicht mit einem Gemisch aus Chloroform und Isopropanol extrahiert. Der organische Extrakt wird abgetrennt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu einem Rückstand, der im Dünnschichtchromatogramm einen einzigen Fleck ergibt. Der Rückstand wird in Ether gelöst und die Lösung mit einem Überschuß an etherischer Lösung von Maleinsäure versetzt. Der hierdurch entstehende gummiartige Niederschlag wird abgetrennt und in Methanol gelöst, und die Methanollösung wird mit Ether verdünnt, wodurch man zu einem kristallinen Material gelangt. Das auf diese Weise erhaltene trans,dl,4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin-maleat schmilzt bei 190 °C unter Zersetzung.

B e i s p i e l E

1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon
und 1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-
chinolinon

Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus 4,4 g 4-Benzoyloxycyclohexanon /hergestellt gemäß J. Chem. Soc. 615 (1949)/, 2,5 ml n-Propylamin und 100 ml Toluol. Das Gemisch wird in Stickstoffatmosphäre unter Verwendung einer Dean-Stark-Wasserfalle etwa 2 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann erhitzt man das Reaktionsgemisch zur Entfernung von Wasser in Gegenwart eines Molekularsiebs weitere 2 Stunden auf Rückflußtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft. Der hierbei anfallende Rückstand wird mit 4 ml Methylacrylat und 100 ml Dioxan versetzt, worauf man das Ganze unter Stickstoffatmosphäre über Nacht auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird erneut abge-

kühlt und zur Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum eingedampft. Der anfallende Rückstand wird in Ether gelöst, und die erhaltene Lösung über 200 g Magnesiumsilicat-gel (Florisil) unter Verwendung von Ether als Eluiermittel chromatographiert. Auf diese Weise gelangt man zu 1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinolinon und 1-n-Propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)chinolinon in einer Ausbeute von 2,15 g.

B e i s p i e l F

trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8-
8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin

Ein Gemisch aus 10 ml n-Propylamin und 400 ml Toluol wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt, worauf man tropfenweise eine Lösung von 16,5 g Ethyl-alpha-(brommethyl)acrylat in 50 ml Toluol zusetzt. Das erhaltene Gemisch wird unter Kühlen etwa 25 Minuten gerührt. Sodann gibt man tropfenweise eine Lösung von 11 g 4-Benzoyloxycyclohexanon in 75 ml Toluol zu. Dieses neue Reaktionsgemisch wird dann unter Stickstoffatmosphäre etwa 23 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Zur Entfernung von Wasser ist der vorhandene Rückflußkühler mit einem Soxhlet-Extraktor ausgerüstet, 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 hierbei angefallene Lösung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt, wobei man die Temperatur auf 0 bis 5 °C hält.

Das Lösungsmittel wird von dem entstandenen kristallinen Hydrochlorid dekantiert. Das Hydrochlorid wird in 100 ml Methanol gelöst. Sodann gibt man 300 ml THF zu und kühlt die erhaltene Lösung in einem Eis-Wasser-Bad. Unter Rühren und Kühlen wird das Reaktionsgemisch dann portionsweise mit 15 g Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 1,25 Stunden gerührt, worauf man es 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. Diese Verbindung wird in einem Gemisch aus 400 ml Methanol und 100 ml 2-normalem wäßrigem Natriumhydroxid gelöst. Das Gemisch wird 46 Stunden unter Stickstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur gerührt, worauf man die flüchtigen Bestandteile durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 800 ml Ethanol und 15 ml 12-normaler wäßriger Chlorwasserstoffsäure suspendiert. Das Veresterungsgemisch wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und durch Destillation von etwa 300 ml Lösungsmittel befreit. Sodann gibt man weitere 300 ml Ethanol zu und erhitzt das Reaktionsgemisch in einer mit einer Soxhlet-Falle, welche ein 3A-Molekularsieb enthält, versehenen Apparatur 26 Stunden auf Rückflußtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit überschüssigem Natriumbicarbonat verdünnt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu 10,3 g eines Rückstands, der chromatographisch über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform, welches zunehmend mehr Methanol

(2 bis 10 %) enthält, als Eluiermittel gereinigt wird. Aus den hierbei anfallenden Eluatfraktionen erhält man das bei obiger Reaktion entstandene trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin in gereinigter Form.

Aus 8,8 g trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-hydroxydecahydrochinolin und 400 ml Methylendichlorid wird eine Lösung hergestellt, die man mit 41 g Natriumacetat versetzt. Sodann gibt man 10,8 g Pyridinhydrochlorid:Chromtrioxid zu und rührt das erhaltene Reaktionsgemisch etwa 22 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat unter Vakuum eingeengt. Das anfallende Konzentrat wird in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung über 150 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (1 bis 2 %) enthält, als Eluiermittel chromatographiert. 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 vom Lösungsmittel befreit, wodurch man zu 3,48 g der 6-Oxoverbindung in Form eines Rückstands gelangt. Die 6-Oxoverbindung wird in 100 ml Toluol gelöst, indem man 25 ml des Dimethylacetals von Dimethylformamid zusetzt. Das erhaltene Gemisch wird unter Stickstoffatmosphäre 44 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man es weitere 4 Tage bei Raumtemperatur beläßt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen unter Vakuum entfernt, und der bei dieser Reaktion anfallende Rückstand aus trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-oxo-7-(dimethylaminomethylen)decahydrochinolin wird zur Reinigung in Form einer Chloroformlösung über Magnesiumsilicatgel (Florisil) chromatographiert, wobei man als Eluiermittel Chloroform verwendet, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (2 bis 5 %) enthält. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Analyse die gewünschte 7-Dimethylaminomethylenverbindung

enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft.

Zur Herstellung des Kaliumsalzes von Glycin setzt man 280 mg Kaliumhydroxid mit 370 mg Glycin in 50 ml wasserfreiem Methanol um. Sodann gibt man 1,3 g trans-dl-1-n-Propyl-3-ethoxycarbonyl-6-oxo-7-(dimethylaminomethylen)decahydrochinolin zu und erhitzt das erhaltene Gemisch unter Stickstoffatmosphäre etwa 3 Stunden auf Rückflußtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zur Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum eingedampft. Der hierbei anfallende Rückstand wird mit 50 ml Essigsäureanhydrid versetzt und das erhaltene Gemisch unter Stickstoffatmosphäre etwa 45 Minuten auf Rückflußtemperatur erhitzt, wodurch es in einer einzigen Stufe zu einer Cyclisierung, Decarboxylierung und Acetylierung kommt. Das Reaktionsgemisch wird erneut abgekühlt und zur Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum eingedampft. Der hierbei anfallende Rückstand wird mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt und die erhaltene alkalische wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird abgetrennt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu einem Rückstand, den man über 35 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel chromatographiert, welches zunehmend höhere Mengen an Methanol (0 bis 1 %) enthält. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer entsprechenden dünnschichtchromatographischen Analyse das bei der obigen Reaktion entstandene trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]chinolin enthalten, werden vereinigt. Das Lösungsmittel wird von den vereinigten Fraktionen durch Verdampfen entfernt und der erhaltene Rückstand in Ether gelöst. Die Etherlösung wird mit überschüssiger Maleinsäure in Ether behandelt. Der hierbei anfallende Niederschlag ent-

hält das Maleatsalz von trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/-chinolin, welches nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ether bei 179 bis 180 °C schmilzt. Die Ausbeute beträgt 280 mg.

Analyse:

berechnet: C 61,59; H 7,19; N 6,25;
 gefunden: C 61,32; H 6,97; N 6,53.

Man löst 690 mg trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin-maleat in Ethanol und gibt diese Lösung dann zu einer Lösung aus einem Überschuß an Natriumethylat in Ethanol. Das Reaktionsgemisch wird 0,5 Stunden gerührt und dann mit Wasser verdünnt, worauf man das erhaltene wäßrige Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird abgetrennt, mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu dem bei obiger Reaktion entstandenen trans-dl-5-n-Propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin. Die freie Base schmilzt nach Umkristallisation aus Ethanol bei 163 bis 164 °C.

Analyse:

berechnet: C 70,31; H 9,02; N 9,65;
 gefunden: C 70,22; H 8,91; N 9,94.

Man löst etwa 0,5 g trans-dl-5-n-Propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin in 75 ml Tetrahydrofuran. Die Lösung wird dann in kleinen Anteilen mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Zugabe des gesamten Lithiumaluminiumhydrids wird das Reaktionsgemisch weitere 2,25 Stunden gerührt, worauf man das überschüssige

Lithiumaluminiumhydrid durch Zusatz von Ethylacetat und eventuell noch vorhandene Organometallsalze durch Zugabe von 10-prozentigem wäßrigem Natriumhydroxid zersetzt. Das erhaltene Gemisch wird mit Wasser verdünnt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-extrakte werden abgetrennt und vereinigt, worauf man die vereinigten Extrakte mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid wäscht und dann trocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gelangt man zu einem Rückstand aus trans-dl-5-n-Propyl-7-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/-chinolin, der nach Umkristallisieren aus einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und Ether bei 178 bis 180 °C schmilzt.

Analyse:

berechnet: C 72,54; H 9,74; N 11,12;

gefunden: C 72,30; H 9,73; N 11,05.

Etwa 0,4 g trans-dl-5-n-Propyl-7-hydroxymethyl-4,4a,5,6,7-8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/-chinolin werden in 25 ml Pyridin gelöst. Die Lösung wird mit 0,5 ml Methansulfonylchlorid versetzt und das erhaltene Gemisch 0,75 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und soviel 14-normalem wäßrigem Ammoniumhydroxid verdünnt, daß das Reaktionsgemisch basisch wird. Das wäßrige Gemisch wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden vereinigt, zuerst mit Wasser und dann mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gewaschen und schließlich getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird über 30 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) chromatographiert, wobei man das Chromatogramm unter Verwendung von Chloroform, das zunehmend höhere Mengen an Methanol (2 bis 4 %) enthält, als Eluiermittel entwickelt. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünn-schichtchromatographischen Analyse den gewünschten Methansulfonylester enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand aus

trans-dl-5-n-Propyl-7-mesyloxymethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin wird aus Ethanol umkristallisiert, und er schmilzt dann bei 150 °C unter Zersetzung.

Endprodukte

B e i s p i e l 1

trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-
/3,4-g/chinolin

Man suspendiert 1,2 g trans-dl-2-Acetyl-5-methyl-4,4a,5,6,7-8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin-maleat in 100 ml Methanol und versetzt das Ganze dann mit 10 ml 2-normalem wäbrigem Natriumhydroxid. Das erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur etwa 35 Minuten unter Stickstoffatmosphäre gerührt und dann mit verdünntem wäbrigem Natriumhydroxid verdünnt. Die anfallende alkalische Lösung wird mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit gesättigtem wäbrigem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu 400 mg kristallinem Material, das bei 190 bis 196 °C unter Zersetzung schmilzt. Das Material wird in Chloroform gelöst und die erhaltene Lösung über 30 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) unter Verwendung von Chloroform, welches zunehmend höhere Mengen an Methanol (2 bis 5 %) enthält, als Eluiermittel chromatographiert. Die zweite aus der Säule eluierte wesentliche Komponente besteht aus trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/-chinolin. Diejenigen Fraktionen, die diese Verbindung enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der hierbei erhaltene Rückstand wird aus Ether umkristallisiert, wodurch man zu trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin ge-

langt, welches bei 200 bis 222 °C unter Zersetzung schmilzt (Ausbeute 80 mg).

Analyse:

berechnet: C 75,74; H 9,53; N 14,72;

gefunden: C 75,88; H 9,28; N 14,55.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren hydrolysiert man trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin (4,8 g) mit verdünntem wässrigem Natriumhydroxid. Das hierbei erhaltene trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin wird chromatographisch über Magnesiumsilicatgel (Florisil) gereinigt, wozu man als Eluiermittel Chloroform verwendet, welches zunehmend höhere Mengen an Methanol (2 bis 10 %) enthält. Diejenigen Fraktionen, die aufgrund einer dünnschichtchromatographischen Analyse das gewünschte Produkt enthalten, werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Durch Umkristallisieren des hierbei anfallenden Rückstands aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ether gelangt man zu 245 mg kristallinem trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, welches bei 169 bis 171 °C unter Zersetzung schmilzt. Das Produkt zeigt im NMR-Spektrum Maxima bei 52, 384 und 510 cps (in CDCl₃).

Analyse:

berechnet: C 64,64; H 7,84; N 8,38;

gefunden: C 64,40; H 7,62; N 8,12.

B e i s p i e l 2

trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-
3,4-g/chinolin

Man löst trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo3,4-g/chinolin (Produkt von Beispiel B) in 20 ml Methanol, welchem man 3 ml 2-normales wäßriges Natriumhydroxid zusetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre 65 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, und das verdünnte Gemisch mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms gelangt man zu einem Rückstand, der im Dünnschichtschromatogramm einen wesentlichen Fleck ergibt. Eine Etherlösung dieses Rückstands aus dem bei obiger Reaktion entstandenen trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo3,4-g/chinolin behandelt man mit überschüssiger Maleinsäure in Etherlösung, wodurch das Maleatsalz dieser Base entsteht. Das so erhaltene Maleatsalz wird abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch aus Ether und Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo3,4-g/chinolin-maleat, welches bei 168 bis 170 °C unter Zersetzung schmilzt. Die Ausbeute beträgt 215 mg.

B e i s p i e l 3

trans-dl-5-n-Propyl-7-methylmercaptomethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo3,4-g/chinolin

Der nach Beispiel F hergestellte Mesylatester wird mit dem Natriumsalz von Methylmercaptan umgesetzt, wodurch man die im Titel genannte Verbindung erhält.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung von Parkinson-Syndrom, was sich daran äußert, daß sie bei entsprechenden Untersuchungen das Drehverhalten von unter Einsatz von 6-Hydroxydopamin verletzten Ratten beeinflussen. Für diese Untersuchungen werden neostriatal geschädigte Ratten verwendet, wie man sie nach dem in Brain Res. 24, 485 (1970) beschriebenen Verfahren erhält. Eine Verbindung, die als Dopaminagonist wirkt, führt nach entsprechender Injektion dazu, daß sich die Ratten in zur Seite der Schädigung kontralateralen Kreisen drehen. Nach einer Latenzzeit, die von Verbindung zu Verbindung verschieden ist, wird die Anzahl an Drehungen über eine Zeitdauer von 15 Minuten gezählt.

Die bei der Untersuchung typischer erfindungsgemäßer Verbindungen der allgemeinen Formel I bei obigem Versuch erhaltenen Ergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle I hervor. Zu diesem Zweck löst man die jeweiligen Verbindungen in Wasser und injiziert die erhaltenen wäßrigen Lösungen den Versuchstieren intraperitoneal in einer Wirkstoffdosis von 1 mg/kg. Aus der ersten Spalte der Tabelle geht der jeweils verwendete Wirkstoff hervor, während in der zweiten Spalte die prozentuale Menge der Ratten mit einem Drehverhalten angegeben ist und in der dritten Spalte die mittlere Anzahl der Drehungen pro Tier während der ersten 15 Minuten nach Ende der Latenzzeit angeführt ist.

T a b e l l e I

<u>Wirkstoff</u>	<u>Prozentuale Menge der Ratten mit ei- nem Drehverhalten</u>	<u>Mittlere Anzahl der Drehungen pro Tier</u>
trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9- octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin-maleat	100	169
trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9- octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin-maleat	33	20

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich ferner durch eine prolaktinhemmende Wirkung aus, so daß sie sich zur Behandlung einer unerwünschten Laktation, beispielsweise einer Postpartum-Laktation oder einer Galaktorrhöe, verwenden lassen. Die Eignung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Zuständen, bei denen man den Prolaktinspiegel erniedrigen möchte, nämlich zur Prolaktinhemmung, wird nach folgendem Untersuchungsverfahren ermittelt.

Erwachsene männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von etwa 200 g werden in einen klimatisierten Raum mit kontrollierter Beleuchtung (das Licht ist von 6 Uhr früh bis 8 Uhr abends an) gegeben und dabei mit Laborfutter und Wasser ad libitum gefüttert. 18 Stunden vor Verabreichung der jeweils zu untersuchenden Verbindung injiziert man jeder Ratte intraperitoneal 2,0 mg Reserpin in wäßriger Suspension. Zweck dieser Reserpininjektion ist es, die Prolaktinwerte gleichförmig erhöht zu halten. Die zu untersuchenden Verbindungen werden in Wasser gelöst und intraperitoneal in Dosen von 0,5 und 5 mg/kg injiziert. Jede Verbindung wird in jeder Wirkstoffdosis einer Gruppe aus 10 Ratten verabreicht, während eine Kontrollgruppe aus ebenfalls jeweils 10 intakten männlichen Ratten nur eine äquivalente Lösungsmittelmenge erhält. Eine Stunde nach erfolgter Behandlung werden alle Ratten durch Abschneiden der Köpfe getötet, wobei man jeweils Teilmengen von 150 µl Serum bezüglich des Prolaktinergehalts untersucht.

Der Unterschied zwischen dem Prolaktinergehalt der behandelten Ratten und dem Prolaktinergehalt der Kontrollratten dividiert durch den Prolaktinergehalt der Kontrollratten ergibt einen entsprechenden Wert für die prozentuale Hemmung der Prolaktinabscheidung, die auf die Verabreichung der

Verbindungen der Formel I zurückzuführen ist. Diese Werte für die prozentuale Prolaktinhemmung gehen aus der folgenden Tabelle II hervor. In Spalte 1 ist dabei der jeweilige Wirkstoff angegeben, während aus den Spalten 2 und 3 die bei Wirkstoffdosen von 0,5 und 5 mg/kg auftretende prozentuale Prolaktinhemmung hervorgeht.

T a b e l l e II

Prozentuale Prolaktinhemmung
bei einer vorgegebenen Wirkstoffdosis

0,5 mg/kg 5 mg/kg

Wirkstoff

trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-
octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin-maleat

95

--

trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octa-
hydro-2H-pyrrolo[3,4-g]chinolin-maleat

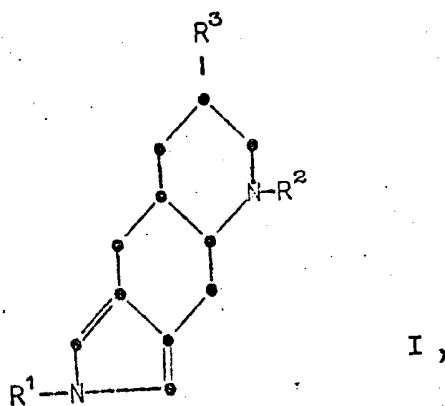
90

23

Zum Einsatz der Verbindungen der Formel I zur Hemmung einer Prolaktinabscheidung oder zur Behandlung von Parkinson-Syndrom oder zur Erzielung sonstiger pharmakologischer Wirkungen verabfolgt man eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl oder Allyl steht und R^1 für H oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, oder ein Salz hiervon mit einer pharmazeutisch unbedenklichen Säure einem entsprechenden Patienten, der an Parkinson-Krankheit leidet oder bei dem der Prolaktinspiegel erniedrigt werden soll, in einer solchen Menge, daß sich hierdurch eine gewisse Erleichterung der Symptome der Parkinson-Krankheit oder eine Erniedrigung eines erhöhten Prolaktinspiegels ergibt. Eine orale Verabreichung wird hierbei bevorzugt. Bei Anwendung einer parenteralen Verabreichung erfolgt die Injektion vorzugsweise subkutan unter Einsatz einer entsprechenden pharmazeutischen Formulierung. Andere Verabreichungsarten, wie intraperitoneale, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichungen, sind genauso wirksam. Für intravenöse oder intramuskuläre Verabreichungen werden insbesondere wasserlösliche pharmazeutisch unbedenkliche Salze verwendet. Für eine orale Verabfolgung setzt man die jeweilige Verbindung der Formel I zweckmäßigerweise entweder in Form der freien Base oder in Form eines Salzes hiervon im Gemisch mit einem herkömmlichen pharmazeutischen Exzipients ein, das entweder in leere Teleskopgelatine kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt ist. Die orale Dosis sollte etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht betragen, während die parenterale Dosis zweckmäßigerweise zwischen etwa 0,0025 und 2,5 mg/kg Körpergewicht liegen soll. Intraperitoneale Dosen von 10 bis 30 mg/kg trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydropyrrolo/3,4-g/chinolin-dihydrochlorid führen zu keinem Verenden von Tieren, während Dosen von 100 bis 300 mg/kg tödlich sind, so daß der LD_{50} -Wert zwischen etwa 30 und 100 mg/kg liegt.

Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von trans-dl-5- und 7-substituierten-4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-2H-pyrrolo-/3,4-g/chinolinen der allgemeinen Formel I



worin

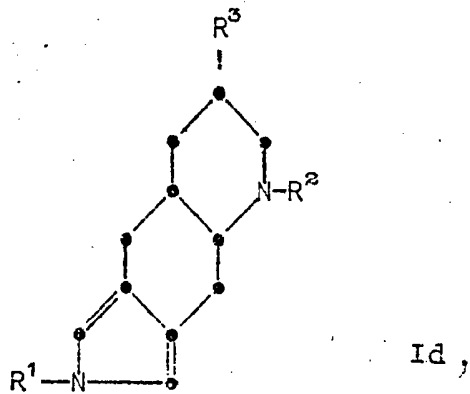
R^1 für H oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,

R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl oder Allyl steht und

R^3 für H oder CH_2X steht, wobei X CN , $CONH_2$, SO_2CH_3 , SCH_3 oder OCH_3 bedeutet,

und den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hiervon,

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 Id



worin

R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht,

R^2 für H, C_1-C_3 -Alkyl oder Allyl steht und

R^3 für H oder CH_2Y steht, worin Y für Cl, Br, OSO_2 -Phenyl, O-Tosyl oder $SO_2(C_1-C_3)$ Alkyl steht,

mit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^1 für H steht,

die in obiger Weise erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls durch Umsetzen mit einem Alkylhalogenid in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, bei denen R^1 für C_1-C_3 -Alkyl steht,

diejenigen Verbindungen, bei denen R^2 für H steht, durch Umsetzen mit einem Alkyl- oder Allylhalogenid oder durch reduktive Alkylierung mit einem entsprechenden Aldehyd

und einem Metallhydrid in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl oder Allyl steht,

die Verbindungen der allgemeinen Formel Id, worin R^3 für CH_2Y steht, durch Umsetzen mit Natriummethylat, Methylmercaptannatrium, Natriumcyanid oder Natriummethansulfinat in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^3 für CH_2X steht, wobei X für CN, SCH_3 , SO_2CH_3 oder OCH_3 steht, und

diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 für CH_2CN steht, durch Hydratisierung in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt, worin R^3 für CH_2CONH_2 steht.

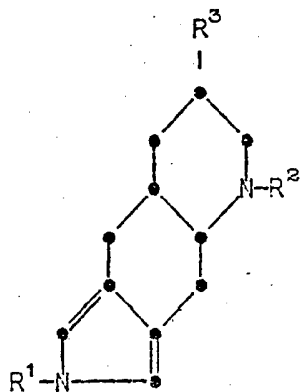
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für H steht, R^2 für C_1 - C_3 -Alkyl steht und R^3 für H steht.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, dadurch gekennzeichnet, daß man trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/-chinolin mit Natriumhydroxid umsetzt.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von trans-dl-5-Methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, dadurch gekennzeichnet, daß man trans-dl-2-Acetyl-5-methyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin mit Natriumhydroxid umsetzt.

5. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von trans-dl-5-n-Propyl-7-methylmercaptomethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo/3,4-g/chinolin, dadurch gekennzeichnet, daß man trans-dl-2-Acetyl-5-n-propyl-7-ethoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo/3,4-g/chinolin mit Natriumethylat, dann mit LiAlH_4 und anschließend mit Methansulfonylchlorid umsetzt und das erhaltene 7-Mesyloxymethylderivat schließlich mit dem Natriumsalz von Methylmercaptan zur Reaktion bringt.

6. Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formel Ic



Ic,

worin

R^1 für H oder (C_1-C_3) Alkyl-CO steht,

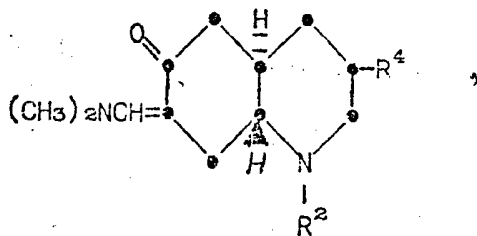
R^2 für H, Benzyl oder C_1-C_3 -Alkyl steht und

R^3 für H, $COO(C_1-C_3)$ Alkyl, COOH oder CH_2X^1 steht, wobei X^1 für OH, Cl, $OSO_2(C_1-C_3)$ Alkyl, OSO_2 -Tolyl oder OSO_2 -Phenyl steht,

mit der Maßgabe, daß R^1 und R^3 nicht gleichzeitig H sein kann, falls R^2 für C_1-C_3 -Alkyl steht,

und ihrer Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^4 für H oder $COOZ'$ steht, wobei Z' für (C_1-C_2) Alkyl oder phenylsubstituiertes (C_1-C_2) Alkyl steht,

zuerst mit Kaliumglycinat und dann mit einem Anhydrid umgesetzt, wodurch man eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht, erhält,

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung, bei der R^1 für (C_1-C_3) Alkyl-CO steht, durch Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic überführt, worin R^1 für H steht,

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^3 für $COOZ'$ steht, durch Reduktion mit einem Metallhydrid in eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic überführt, worin R^3 für CH_2OH steht, und

gegebenenfalls eine eventuell erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ic, worin R^3 für CH_2OH steht, mit einem nukleophilen Reagenz, wie Br, Cl oder einem $OSO_2(C_1-C_3)$ Alkyl-, OSO_2 -Phenyl- oder OSO_2 -Tolylhalogenid, umsetzt.