

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑰

N° 81 19398

⑤④ Procédé pour la synthèse énantiosélective de dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane à l'état d'anti-podes optiques et nouveaux énantiomères obtenus par ce procédé.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 471/14.

②② Date de dépôt..... 15 octobre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Hongrie, 17 octobre 1980, n° 2251/781/80.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 23-4-1982.

⑦① Déposant : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAT RT, résidant en Hongrie.

⑦② Invention de : Csaba Szantay, Lajos Szabo, György Kalas, Katalin Nogradi, Janos Kreidl,
Maria Farkas née Kirjak Andras Nemes et György Visky.

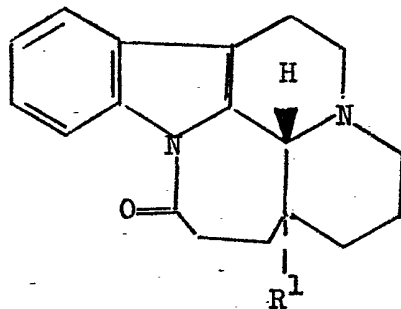
⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

L'invention se rapporte à un procédé nouveau pour préparer des dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane à l'état d'isomères optiques et, à titre de composés chimiques nouveaux, certains énantiomères obtenus par ce procédé.

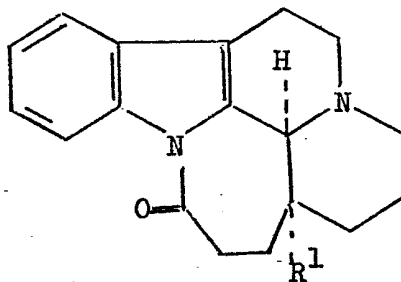
5 Le procédé selon l'invention pour préparer les dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane à l'état d'antipodes optiques de formule générale Ia et/ou Ib

10



/Ia/

15



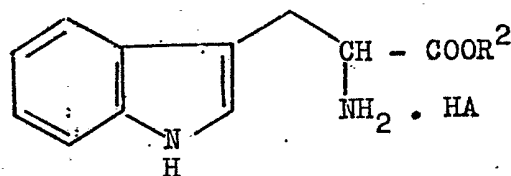
/Ib/

20

25

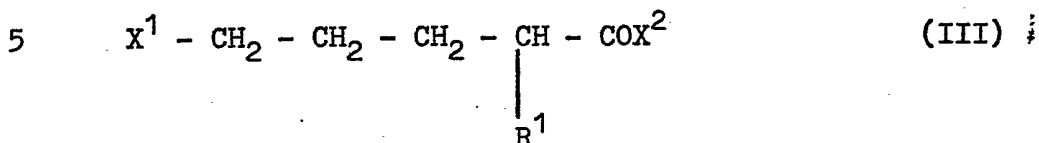
- dans lesquelles R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6-et leurs sels formés par addition avec des acides, se caractérise en ce que l'on fait réagir un dérivé d'ester de tryptophane à l'état d'antipode optique de formule générale II

30



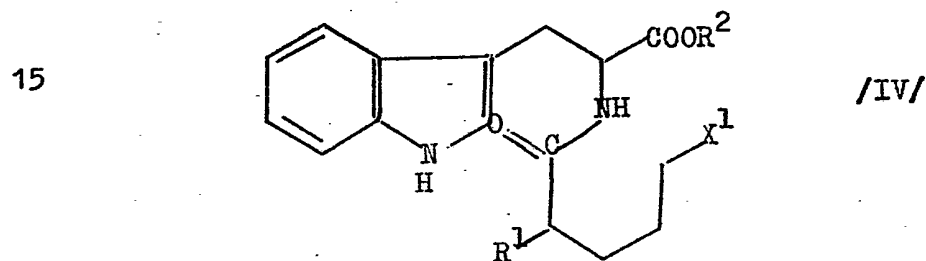
/II/

- dans laquelle R^2 représente un groupe alkyle en C1-C6 et A est un reste acide - avec un dérivé d'halogénure d'acide alkylvalérique de formule générale III



- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^1 et X^2 représentent des atomes d'halogènes identiques ou différents en présence d'un agent fixant les acides, cette réaction donnant, à l'état d'antipode optique, un dérivé d'ester d'halogéno-

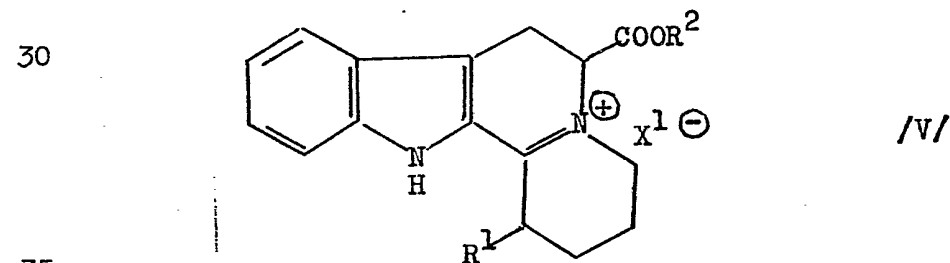
10 pentanoyl-tryptophane de formule générale IV



20 - dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 a les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^1 a les significations indiquées en référence à la formule

25 générale III - qu'on soumet à déshydratation cyclisante suivie d'un traitement par une base faible, ces opérations donnant, à l'état d'antipode optique, un dérivé de sel d'hexahydro-

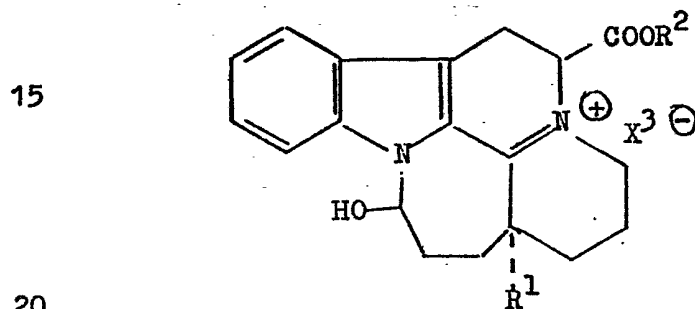
indoloquinolizinium de formule générale V



- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^1 les significations indiquées en référence à la formule générale IV - qu'on fait réagir, éventuellement après conversion en un autre sel formé par addition avec un acide - en présence d'une quantité catalytique d'un tert -alcoolate de métal alcalin, avec l'acroléine de formule VI

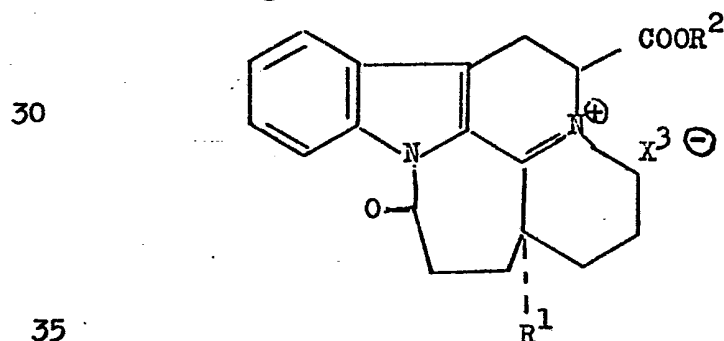


la réaction donnant, à l'état d'antipode optique, le dérivé d'ester d'acide hydroxy-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique de formule générale VII



/VII/

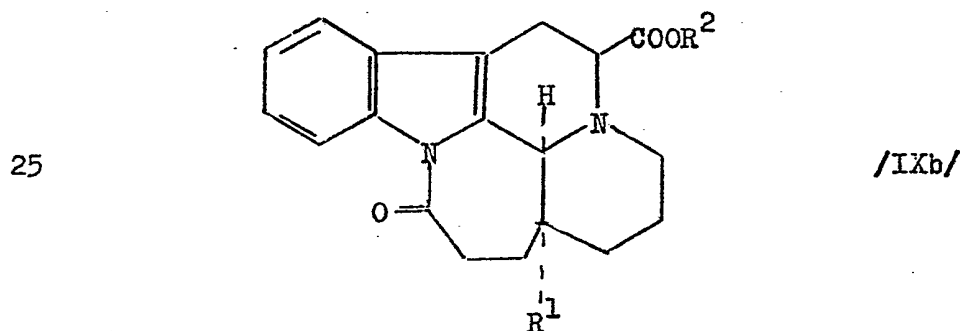
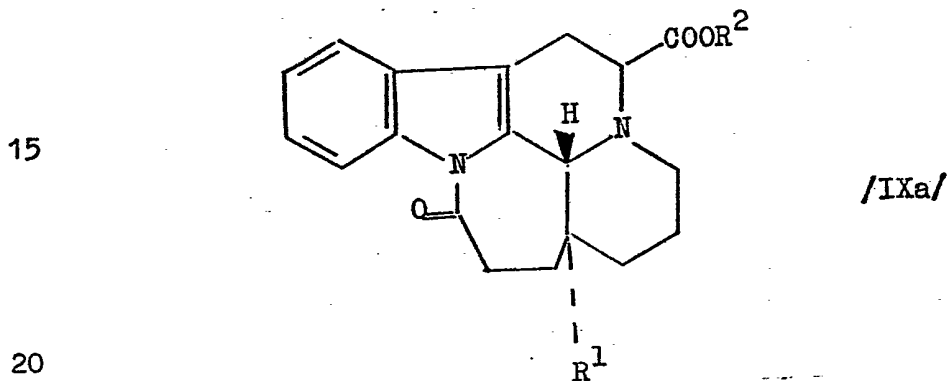
- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II, X^3 représentant un reste d'acide - qu'on soumet à oxydation, l'opération donnant, à l'état d'antipode optique nouveau, le dérivé d'ester oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique de formule générale VIII



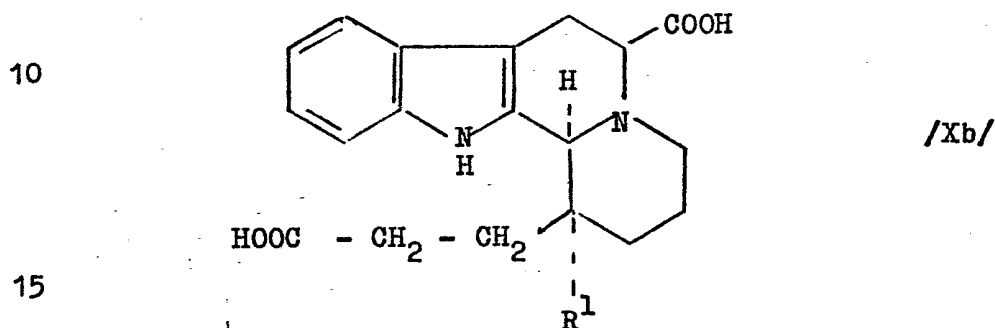
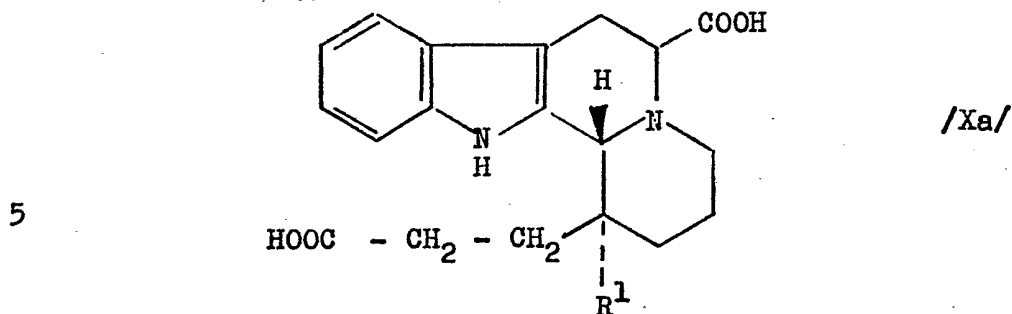
/VIII/

5 - dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^3 les significations indiquées en référence à la formule générale V - qu'on traite alors selon l'une des deux voies ci-après :

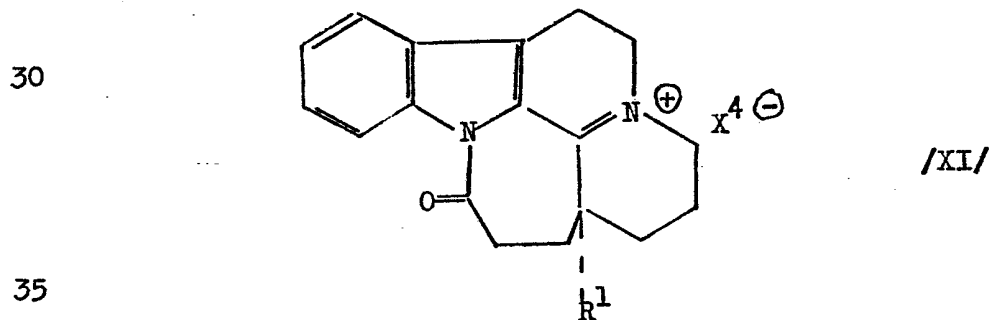
10 a) on le réduit sélectivement, on sépare éventuellement les isomères cis et trans formés, puis on soumet à hydrolyse le nouvel antipode optique, dérivé d'ester de l'acide oxo-E-homo-éburnane-carboxylique de formules générales IXa et/ou IXb



35 - dans lesquelles R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II, l'opération donnant l'acide carboxyéthyl-octahydro-indoloquinolizine-carboxylique à l'état de nouvel antipode optique de formules générales Xa et/ou Xb



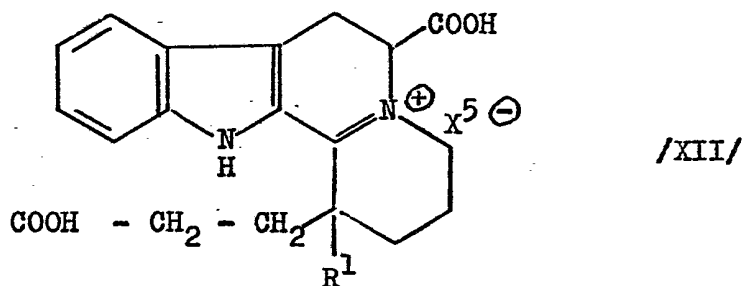
- dans lesquelles R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib - qu'on traite d'abord par un oxyhalogénure minéral puis qu'on réduit sélectivement, l'opération donnant l'isomère trans de formule générale Ia à l'état d'antipode optique nouveau ou bien, le cas échéant, le mélange d'isomères ou respectivement les isomères de cis-14-oxo-E-homo-éburnane séparés de ce mélange et répondant à la formule générale Ib - R^1 ayant les significations indiquées ci-dessus - qu'on soumet si on le désire à oxydation; on obtient le dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane à l'état d'antipode optique nouveau, répondant à la formule générale XI.



- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^4 représente un reste acide - qu'on soumet à réduction sélective, ou bien

5 b) on soumet le composé de formule générale VIII à un traitement basique, ce traitement donne un dérivé d'acide carboxyéthyl-hexahydro-indoloquinolizine-carboxylique à l'état d'antipode optique nouveau, répondant à la formule générale XII

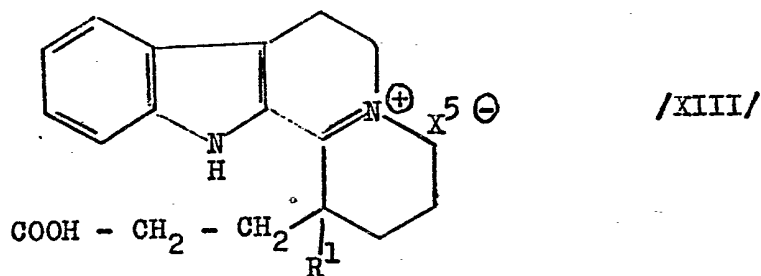
10



15

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^5 représente un reste acide - qu'on soumet à décarboxylation sélective, l'opération donnant un sel de carboxyéthyl-hexahydro-indoloquinolizinium à l'état d'antipode optique nouveau et répondant à la formule générale XIII

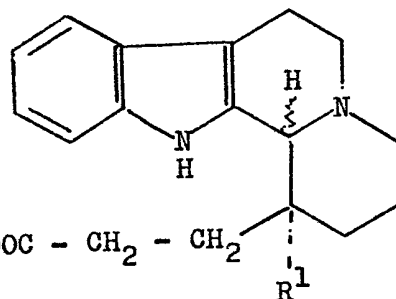
25



30

- dans laquelle R^1 et X^5 ont les significations indiquées en référence à la formule générale XII - qu'on soumet d'abord à estérification puis à saturation ou d'abord à saturation puis à estérification, l'opération donnant un mélange d'isomères d'alcoxycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine de

35 formule générale XIV



/XIV/

5

10

15

20

25

30

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R^3 représente un groupe alkyle en C1-C6 - qu'on sépare en les isomères; la cis-(1-alpha, 12 alpha)-alcoycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine à l'état d'antipode optique répondant à la formule générale XIV est ensuite cyclisée de manière connue en soi, ce qui donne le cis-14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ib dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus qu'on soumet si on le désire à oxydation; l'oxydation donne le dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane à l'état de nouvel antipode optique de formule générale XI dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^4 représente un reste acide, qu'on soumet à réduction sélective; si on le désire, on convertit les nouveaux composés de formule générale Ia ou les composés de formule générale Ib séparés des mélanges d'isomères éventuellement obtenus en leurs sels formés par addition avec des acides.

Les groupes alkyles en C1-C6 représentés par les symboles R^1 , R^2 et R^3 dans les formules générales Ia, Ib, II, III, IV, V, VII, VIII, IXa, IXb, Xa, XI, XII, XIII et XIV peuvent être à chaîne droite ou ramifiée et consistent par exemple en groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tert-butyle, isobutyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle et isohexyle.

35

Le symbole A dans les composés de formule générale II, le symbole X^3 dans les composés de formules générales VII et VIII, le symbole X^4 dans les composés de formule générale XI et le symbole X^5 dans les composés de formules générales XII et XIII peuvent représenter des restes d'acides organiques ou minéraux quelconques et par exemple un halogé-

nure tel que chlorure, iodure, bromure, etc, et avantageusement chlorure.

5 Les symboles X^1 et X^2 des formules générales III, IV et V peuvent représenter des atomes d'halogènes quelconques - par exemple de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de chlore.

Les isomères optiques des composés de formule générale Ia sont nouveaux; les racémiques sont connus (Bull. Soc. Chim. France 1976, 1961)

10 Les antipodes optiques des composés de formule générale Ib sont connus et peuvent être utilisés comme produits intermédiaires à la préparation des médicaments de valeur exerçant un effet de dilatation sur les vaisseaux cérébraux, la vincamine et le (+)-apovincamate d'éthyle (marque commerciale Cavinton)

15 Il existe déjà plusieurs procédés de préparation de la (+)-vincamine et du (+)-apovincamate d'éthyle (cf, par exemple J. Am. Chem. Soc. 1540 (1979)). La plupart des procédés connus se caractérisent en ce que, dans le cours
20 de la synthèse, on doit séparer un produit intermédiaire racémique en les antipodes optiques, et soumettre uniquement l'antipode voulu à la suite des opérations en rejetant l'autre antipode. Cette manière d'opérer conduit à une perte de matière d'au moins 50%. Cette perte de matière pourrait
25 être amoindrie par une synthèse énantiosélective servant à la préparation de la (+)-vincamine et/ou du (+)-apovincamate d'éthyle. L'invention vise précisément à la mise au point d'une telle synthèse énantiosélective, basée sur le principe qu'un produit de départ à l'état d'antipode optique possédant la configuration voulue conserve dans le cours
30 des opérations l'activité optique de la molécule formée tant que, dans le cours des opérations, cela est nécessaire.

On a déjà tenté à plusieurs reprises d'appliquer ce principe et en particulier on a tenté une synthèse asymétrique de la (+)-vincamine (Acta Chim. Hung, 99, 73 (1979)).
35 Dans le procédé décrit dans cette dernière publication, on

utilise comme produit de départ le tryptophane à l'état d'antipode optique à la configuration L, qui existe dans la nature et qu'on convertit en l'ester isopropylique (un composé de formule générale II dans laquelle R² représente le groupe isopropyle). On fait réagir l'ester isopropylique du L-tryptophane avec un dérivé de chlorure d'acide éthylvalérique répondant à la formule générale III; on obtient un ester isopropylique du chloropentanoyltryptophane répondant à la formule générale IV qu'on soumet à cyclisation par l'oxychlorure de phosphore dans le benzène; on traite ensuite par une base faible dans le chlorure de méthylène; on prépare de cette manière le perchlorate du 1-éthyl-hexahydro-indoloquinolizine-6-carboxylate d'isopropyle à l'état d'antipode optique répondant à la formule générale V. Toutefois, pour le stade subséquent du procédé de préparation de la vincamine - c'est-à-dire pour la réaction avec le dérivé d'ester acrylique - il faut d'abord libérer la base libre à partir de ce perchlorate. La base a été libérée dans le chlorure de méthylène à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2%; on a alors constaté que le produit obtenu était racémique. Ainsi donc, dans un intervalle de pH élevé, l'activité optique de l'atome de carbone voisin du groupe ester disparaît. Or, aux bas pH, on ne peut pas libérer la base du perchlorate.

On a maintenant trouvé que si, au lieu de faire réagir le perchlorate d'hexahydro-indoloquinolizium avec le dérivé d'ester acrylique utilisé antérieurement, on le faisait réagir avec un composé possédant des propriétés électrophiles très actives - comme l'acroléine de formule VI - , on pouvait éviter la libération de la base à partir du perchlorate et obtenir en résultat de la réaction un antipode optique de formule générale VII, également à l'état de perchlorate.

Dans les autres stades opératoires du procédé selon l'invention, l'activité optique du centre chiral présent au

site de liaison du groupe carboxy et provenant de l'ester de tryptophane énantiomère subsiste jusqu'à l'apparition d'un autre centre chiral correspondant à la configuration du produit final. Conformément à l'invention, on arrive à ce résultat en faisant réagir l'antipode optique de formule générale V avec l'acroléine de formule VI; dans le composé obtenu répondant à la formule générale VII il apparaît, au site de liaison du substituant R¹ dans la position 16, un nouveau centre chiral correspondant à la configuration du produit final. Le groupe carboxy servant à la conservation de l'activité optique mais déjà inutile dans le produit final recherché peut ensuite être éliminé dans un stade ultérieur quelconque de la synthèse.

Il en résulte que le centre chiral présent au site de liaison du groupe carboxy a certes disparu mais que la molécule possède déjà l'activité optique recherchée.

La réaction de composés racémiques analogues aux composés de formule générale V avec l'acroléine a été décrite en premier par Schut et collaborateurs (J. Org.Chem. 34, 330 (1969) pour des dérivés désalkyl-désalcoxycarbonylés racémiques et par Buzas et collaborateurs (Tetrahedron, 34, 3001-3004 (1978) pour des dérivés désalcoxycarbonylés racémiques. Toutefois, dans aucune de ces publications, on n'a utilisé des composants de départ à l'état d'antipodes optiques et préparé des produits finals à l'état d'antipodes optiques; en outre, aucun des procédés en question n'a été appliqué aux produits intermédiaires obtenus dans le procédé selon l'invention et qui, pour la plupart, sont de nouveaux antipodes optiques.

Dans d'autres domaines de la chimie des alcaloïdes on a déjà tenté de mettre au point des synthèses asymétriques partant du L-tryptophane d'origine naturelle. Toutefois, dans ces synthèses, l'élimination du groupe ester d'acide carboxylique présent sur le centre chiral et apportant l'activité optique en fin de synthèse pose de gros problèmes. Selon un mode opératoire, on prépare d'abord à partir de

l'ester un amide à l'aide d'ammoniac méthanolique, on convertit l'amide en nitrile par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine et le diméthylformamide; dans le stade qui suit, on élimine le groupe nitrilpropyle par le borohydrure de sodium dans l'éthanol et la pyridine. Le rendement global de ces trois stades est de 36% (Okamura et collaborateurs, Chem. Pharm. Bull. 26, (8), 2305-2311 (1978). Selon un autre mode opératoire, on convertit d'abord le groupe ester en groupe acide carboxylique par saponification alcaline; à partir de l'acide carboxylique, on prépare un carbamate et on élimine ce dernier groupe par chauffage à l'ébullition avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol (Yamada et collaborateurs, Tetrahedron 19, 1605-1608 (1976)).

Les composés de départ de formule générale II peuvent être préparés à partir du tryptophane à l'état d'antipode optique par le procédé décrit dans Zeitschrift für Physiologische Chemie 52 214 (1907); le tryptophane à l'état d'antipode optique peut être traité par exemple par l'alcool correspondant en présence d'un acide - de préférence l'acide chlorhydrique - à température ambiante. Un avantage du procédé selon l'invention réside en ce que, pour la préparation du produit final à l'état d'antipode optique à la configuration voulue, le composant de départ à l'état d'antipode optique à la configuration existant dans la nature convient.

Le composé de départ de formule générale III peut être préparé par utilisation du dérivé d'acide valérique obtenu à partir du 2-alkyl-pentanolide correspondant (Tetrahedron 33, 1803 (1977)), par exemple à l'aide du chlorure de thionyle (Acta Chim. 99, 73-80 (1979)).

La réaction des composés de formules générales II et III peut être effectuée dans un solvant organique inerte. A cet effet, on peut utiliser par exemple des hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, etc. La réaction est effectuée en présence d'un agent fixant les acides. On peut utiliser à cet effet des bases variées (comme les

trialkylamines, par exemple la triéthylamine, etc.). Dans un mode de réalisation avantageux de ce procédé, la réaction des composés de formules générales II et III est effectuée en présence de pyridine qui sert à la fois de solvant et d'agent fixant les acides.

5

La température de réaction est d'environ 20 à 25°C.

La déshydratation des composés de formule générale IV à l'état d'antipode optique servant à la cyclisation est effectuée à l'aide d'un agent déshydratant puissant. On peut utiliser comme agents déshydratants puissants les composés phosphorés contenant de l'oxygène et/ou un halogène, l'anhydride phosphorique, le pentachlorure de phosphore, l'acide phosphorique ou encore le chlorure de zinc anhydre, de préférence un chlorure de phosphore. La déshydratation des composés de formule générale IV conduisant à la cyclisation est effectuée dans un solvant inerte. On peut utiliser comme milieux de réaction des hydrocarbures aromatiques éventuellement substitués (par exemple le benzène, le toluène, le xylène, le nitrobenzène), et des hydrocarbures aliphatiques ou cycloaliphatiques éventuellement substitués (par exemple la tétraline, le chloroforme, etc.). La déshydratation se produisant avec cyclisation est effectuée à l'abri de l'humidité à une température de 80 à 90°C. Dans le traitement effectué à la suite, on utilise comme base faible une solution aqueuse diluée d'un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium). Le traitement par la base libre est réalisé à 10-25°C en une durée de 10 à 24 heures.

10

15

20

25

30

35

La réaction du composé de formule générale V à l'état d'antipode optique avec l'acroléine est effectuée dans un solvant organique inerte à l'abri de l'humidité. On peut utiliser comme milieux de réaction des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes, par exemple le dichlorométhane, le dichloréthane, le chloroforme, le chlorobenzène, etc. La réaction est effectuée en présence d'une quantité catalytique

d'un tert.-butylate de métal alcalin (de préférence le tert.-butylate de potassium). La température de réaction est de 10 à 25°C.

5 L'oxydation des composés de formule générale VII à l'état d'antipodes optiques peut être réalisée par exemple à l'aide du trioxyde de chrome, du bioxyde de manganèse, du complexe pyridine-chlore-chromate ou du complexe pyridine-bichromate ou encore du trioxyde de chrome déposé sur
10 gel de silice. L'oxydation est effectuée dans des conditions de réaction ménagées à l'abri de l'humidité dans un solvant organique inerte. On peut utiliser comme milieux de réaction par exemple des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes, et par exemple le dichlorométhane. La température de réaction
15 est de 15 à 25°C.

La réduction sélective des composés de formule générale VIII à l'état d'antipodes optiques est réalisée à l'aide d'un agent réducteur permettant de saturer la double
20 liaison présente dans le noyau sans affecter les autres groupes réductibles de la molécule. A cet effet, on utilise par exemple le borohydrure de sodium dans l'alcool, le zinc dans un mélange d'acide acétique et d'eau. La réduction sélective peut également être réalisée par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon
25 Lorsqu'on utilise comme agent réducteur le borohydrure de sodium, on obtient exclusivement à l'état d'antipode optique le composé trans de formule générale IXa. Lorsqu'on utilise comme agent réducteur le zinc, on obtient un mélange des composés de formules générales IXa et IXb avec une
30 proportion prépondérante de l'antipode optique du composé ci de formule générale IXb. Lorsque la réduction est effectuée par hydrogénation catalytique, on obtient également un mélange dans lequel, toutefois, c'est le composé trans de formule générale IXa qui est prépondérant. Le mélange des
35 composés de formule générale IXa et IXb peut être séparé en les deux isomères par des techniques connues et on peut envoyer les isomères individuels au stade suivant du procédé

selon l'invention. Toutefois, on peut aussi opérer en utilisant au stade suivant du procédé selon l'invention le mélange des deux composés répondant aux formules générales IXa et IXb, sans les isoler. La réduction est effectuée dans un solvant organique inerte. Le choix du solvant dépend de l'agent réducteur utilisé. Lorsqu'on réduit par le borohydrure de sodium ou par hydrogénation catalytique, on peut utiliser comme milieux de réaction par exemple des alcools aliphatiques en C1-C6 comme le méthanol. La réduction effectuée à l'aide du zinc est avantageusement réalisée dans un acide alcanofique en C1-C6 comme l'acide acétique ou dans un mélange d'un tel acide et d'eau. La température de réaction se situe entre -5 et +25°C.

L'hydrolyse du composé de formule générale IXa à l'état d'antipode optique ou du mélange des antipodes optiques de formules générales IXa et IXb est avantageusement effectuée en présence d'un agent alcalin. On peut utiliser par exemple à cet effet des solutions aqueuses hydroxydes de métaux alcalins comme l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, ou d'hydroxydes de métaux alcalino-terreux comme l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de baryum, etc. Dans un mode de réalisation avantageux de cette hydrolyse, on dissout le composé de formule générale IXa et/ou IXb dans un alcool aliphatique en C1-C6, on ajoute à la solution une solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin et on chauffe le mélange au bouillon à 70-100°C pendant 2 à 4 heures.

On traite l'antipode optique de formule générale Xa ou Xb ou un mélange des antipodes optiques de formules générales Xa et Xb par un oxyhalogénure minéral tel que le chlorure de thionyle ou de préférence l'oxychlorure de phosphore; la réaction est de préférence effectuée dans un excès d'oxychlorure de phosphore qui sert de solvant. La température à la réaction de décarbonylation est de 20 à 100°C. La réduction sélective du produit obtenu après dé-

carbonylation est réalisée à l'aide du borohydrure de sodium dans un alcool aliphatique en C1-C6, de préférence le méthanol. La température de réaction se situe entre -5 et +5°C.

5 L'oxydation des antipodes optiques de formules
générales Ia et/ou Ib est réalisée à l'aide du tétracé-
tate de plomb ou de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzo-
quinone. Elle est effectuée dans un solvant organique
10 inerte. Dans le cas où on utilise la 2,3-dichloro-5,6-
dicyano-1,4-benzoquinone, on peut utiliser comme milieu de
réaction un hydrocarbure aliphatique ou aromatique éventuel-
lement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
comme le dichlorométhane. Lorsqu'on utilise comme agent
oxydant le tétracétate de plomb, on peut utiliser comme mi-
15 lieu de réaction un acide alcanofique éventuellement substi-
tué par un ou plusieurs atomes d'halogènes, et par exemple
l'acide acétique, l'acide trifluoracétique, etc. L'oxyda-
tion est effectuée à une température de 0 à 25°C.

La réduction sélective des antipodes optiques de
20 formule générale XI est réalisée à l'aide d'un agent réduc-
teur capable de saturer la double liaison présente dans le
noyau sans affecter les autres groupes réductibles de la
molécule. A cet effet, on peut utiliser par exemple le bo-
rohydrure de sodium dans un alcool ou le zinc dans un mé-
25 lange d'acide acétique et d'eau ou on peut encore opérer par
hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au
palladium sur charbon. Lorsqu'on utilise le borohydrure de
sodium, on obtient exclusivement les composés trans de for-
mule générale Ia. Lorsqu'on utilise comme agent réducteur
30 le zinc et un acide, on obtient un mélange des composés de
formules générales Ia et Ib dans lequel le produit cis de
formule générale Ib est le composant prépondérant. L'hydro-
génation catalytique donne un mélange des composés de for-
mules générales Ia et Ib contenant une proportion prépondé-
35 rante du composé trans de formule générale Ia. Un mélange
des composés de formules générales Ia et Ib obtenu dans ces
conditions peut être séparé en les deux isomères par des
techniques connues.

Le traitement basique d'un composé de formule générale VIII peut être réalisé à l'aide d'une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin comme l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, etc., dans un solvant organique inerte miscible à l'eau, par exemple un alcanol aliphatique en C1-C4, etc. La réaction est effectuée à température ambiante (entre 15 et 35°C).

La décarboxylation sélective des composés de formule générale XII peut être provoquée par la chaleur, à une température de 150 à 200°C, de préférence de 165 à 175°C, plus avantageusement dans un solvant organique inerte à haut point d'ébullition. On peut utiliser comme milieu de réaction un solvant organique inerte quelconque bouillant de 150 à 200°C, par exemple la décaline, la tétraline, la quinoléine, l'isoquinoléine, etc. La décarboxylation sélective à la chaleur des composés de formule générale XII peut être réalisée avantageusement dans la décaline.

La saturation des composés de formule générale XII peut être réalisée à l'aide d'hydrogène activé par un catalyseur ou à l'aide d'agents réducteurs chimiques. Lorsqu'on opère avec de l'hydrogène activé par un catalyseur, on peut utiliser comme catalyseurs d'hydrogénation des métaux comme le palladium, le platine, le fer, le cuivre, le cobalt, le chrome, le zinc, le molybdène, le tungstène et leurs oxydes. L'hydrogénation catalytique peut également être effectuée en présence d'un catalyseur appliqué à la surface d'un support. Les supports consistent surtout en charbons (en particulier charbon d'os), silice, alumine, sulfates de métaux alcalins ou carbonates de métaux alcalins. L'hydrogénation catalytique peut être effectuée dans un solvant inerte comme l'eau, une solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin, un alcool, l'acétate d'éthyle, le dioxanne, l'acide acétique glacial, le diméthylacétamide, le diméthylformamide ou leurs mélanges. La réduction peut cependant être effectuée également à l'aide d'agents réducteurs chimiques.

A cet effet, on peut utiliser par exemple des hydrures métalliques complexes comme les borohydrures, en particulier les borohydrures de métaux alcalins comme le borohydrure de sodium, ou encore des hydrures de l'aluminium, par exemple des hydrures d'aluminium et de métaux alcalins comme l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le milieu de réaction peut consister en un solvant quelconque, par exemple l'eau, un alcool aqueux, l'acétonitrile, de préférence un alcool aliphatique tel que le méthanol.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux du procédé selon l'invention, on peut saturer les composés de formule générale XIII par utilisation d'un catalyseur au palladium sur charbon d'os dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide. A l'hydrogénation catalytique du composé de formule générale XIII, il se forme un mélange d'épimères contenant une proportion prépondérante de l'isomère cis. Lorsqu'on effectue l'hydrogénation en présence de palladium sur charbon d'os servant de catalyseur dans le diméthylformamide, on obtient dans une conversion stéréosélective l'épimère correspondant 12 b alpha H cis-condensé C/D, l'épimère 12 b bêta H correspondant n'étant formé qu'en produit secondaire.

Selon un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention, l'acide carboxylique de formule générale XIII est d'abord converti en un ester correspondant et soumis ensuite à la saturation décrite ci-dessus. L'estérification aussi bien des composés de formule générale XIII que des dérivés en octahydro correspondants peut être réalisée comme décrit dans l'ex. d'application du brevet hongrois n° 171.660. L'ester méthylique correspondant peut être préparé avantageusement de manière connue en soi en faisant réagir l'acide dans un solvant organique inerte (par exemple un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane) avec le diazométhane.

Le mélange des isomères de formule générale XIV peut être séparé en les isomères individuels de manière connue en soi (par exemple par chromatographie sur couche mince)

La cyclisation de l'antipode optique en cis (1 alpha, 12 alpha) répondant à la formule générale XIV peut être effectuée de manière connue en soi, par exemple à l'aide d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium.

Les antipodes optiques de formules générales Ia et Ib obtenus par le procédé selon l'invention peuvent être soumis si on le désire à des opérations de purification, par exemple par recristallisation.

Les antipodes optiques de formules générales Ia et Ib préparés par le procédé selon l'invention peuvent être convertis si on le désire en leurs sels formés par addition avec des acides. Parmi les acides salifiants, on citera des acides minéraux comme les hydracides halogénés, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, etc; l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, des acides perhalogénés comme l'acide perchlorique; des acides organiques carboxyliques comme l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide oxalique, l'acide ascorbique, l'acide citrique, l'acide malique, l'acide salicylique, l'acide lactique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique, etc.; des acides alkylsulfoniques comme l'acide méthane-sulfonique; des acides arylsulfoniques comme l'acide p-toluène-sulfonique; des acides cyclohexylsulfoniques; l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'acide N-acétyl-aspartique, l'acide N-acétylglutamique, etc.

La salification est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte, par exemple un alcool aliphatique contenant de 1 à 6 atomes de carbone comme le méthanol, etc., en dissolvant la base énantiomère de formule générale Ia ou Ib dans le solvant en question et en acidifiant légèrement le mélange (par exemple à pH 6) par addition de l'acide correspondant. Le sel de l'antipode optique de formule générale Ia ou Ib obtenu dans ces conditions peut être précipité du mélange de réaction par addition d'un solvant organique non miscible à l'eau comme l'éther éthylique et isolé.

Les composés de formule générale Ib peuvent être convertis par exemple en les esters (+)-apovincaminiques correspondants comme décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634.

5 Les produits intermédiaires de formules générales VII, VIII, IXa, IXb, Xa, Xb, XI, XII et XIII obtenus à l'état d'antipodes optiques par le procédé selon l'invention sont des composés nouveaux. Les produits intermédiaires de formules générales IV et V dans lesquelles R²
10 a une signification autre que le groupe isopropyle, à l'état d'antipodes optiques, sont également nouveaux.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendent en poids sauf mention contraire.
15

Exemple 1

Chlorhydrate de l'ester méthylique du (+)-L-tryptophane.

20 On agite 20,0 g (0,098 mole) de L-tryptophane à température ambiante avec 180 ml de méthanol saturé de chlorure d'hydrogène gazeux jusqu'à dissolution complète (environ 2 heures). On filtre le chlorhydrate formé et on le lave à trois reprises avec 20 ml d'éther à chaque fois. On obtient 27,0 g du composé recherché, soit un rendement
25 de 87,8%. Il fond à 214°C (c'est la valeur indiquée dans la littérature scientifique).

IR (KBr): 3250 (NH); 1740⁻¹ (CO).
(α)_D²⁴ = +16° (c = 1,00 eau).

Exemple 2

30 Ester méthylique du (+)-L-N-(2-éthyl-5-chloropentanoyl)-tryptophane.

On dissout 10,0 g (0,039 mole) du chlorhydrate de l'ester méthylique du (+)-L-tryptophane préparé dans l'exemple 1 dans 75 ml de pyridine anhydre, on refroidit la solution à 0°C et on ajoute goutte à goutte 8,05 g (0,044 mole)
35

de chlorure de l'acide 2-éthyl-5-chloro-valérique. On abandonne le mélange de réaction au repos pendant 4 jours à température ambiante. On élimine le solvant sous vide et on triture le résidu à trois reprises avec 5 ml d'eau

5

à chaque fois. On obtient 11,22 g du composé recherché fondant à 97-100°C (méthanol-eau), soit un rendement de 77,8%.

$(\alpha)_D^{20} = +24^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane);

$(\alpha)_{546}^{20} = +41^\circ$ (c = 1,00 dichlorométhane)

10

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{26}N_2O_3Cl$ (poids moléculaire : 365,87)

calculé : C 62,37%, H 7,16%, N 7,65%, Cl 9,69;

trouvé : C 62,56%, H 6,99%, N 7,67%, Cl 9,52.

IR (KBr): 3250 (NH); 1720 (CO_2CH_3); 1630 cm^{-1} (CH-CO).

15

Exemple 3

Perchlorate de (+)-1-éthyl-6-méthoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H)-indolo[2,3-a]quinolizine-4-ium.

20

On met en suspension 5,00 g (13,7 millimoles) de l'ester méthylique du (+)-L-N-(2-éthyl-5-chloro-pentanoyl)-tryptophane préparé dans l'exemple 2 dans 100 ml de benzène anhydre et on ajoute à la suspension 5,81 ml (9,75 g, 63,75 millimoles) d'oxychlorure de phosphore. On chauffe le mélange au reflux sous agitation pendant 5 heures puis on

25

concentre sous vide. On lave le résidu à deux reprises avec 10 ml d'éther de pétrole à chaque fois, on dissout dans 100 ml de dichlorométhane et on alcalinise (pH 7,5) la solution par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. On

30

sépare la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on abandonne le filtrat au repos pendant une nuit. On élimine le solvant sous vide, on dissout le résidu dans 6 ml de méthanol et on acidifie (pH 5) la solution par 1 ml environ d'une solution aqueuse d'acide perchlorique à 70%. On filtre les cristaux qui se sont séparés,

35

on les lave à deux reprises avec 1 ml de méthanol à

chaque fois et on sèche. On obtient 2,3 g du composé recherché, soit un rendement de 40,85%.

$(\alpha)_{546}^{24} = +119^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane).

5 Par concentration des liqueurs-mères, on obtient un second jet (1,0 g, 17,76%) du composé recherché.

$(\alpha)_{546}^{22} = +80^\circ$

Rendement global : 58,61%; pureté optique : 83%

10 On recristallise le produit obtenu (2,3 g) à plusieurs reprises dans le méthanol. Le produit obtenu est à la pureté optique maximale.

F.: 219-220°C (méthanol)

$(\alpha)_D^{22} = +92^\circ$ (c = 1,11, dichlorométhane);

$(\alpha)_{546}^{22} = +129^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane).

15 Analyse élémentaire : $C_{19}H_{23}N_2O_6Cl$ (poids moléculaire : 410,85)

calculé : C 55,54%, H 5,64%, N 6,82%;

trouvé : C 55,34%, H 5,84%, N 7,08%.

IR (KBr): 3200 (NH); 1735 (CO_2CH_3); 1600 cm^{-1} (C = N).

Exemple 4

20 Perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-méthoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium.

25 On dissout 2,0 g (4,87 millimoles) du perchlorate de (+)-1-éthyl-6-méthoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizine-5-ium préparé dans l'exemple 3 dans 12 ml de dichlorométhane anhydre et on ajoute à la solution 0,6 ml d'acroléine fraîchement distillée (0,506 g, 9,04 millimoles). On refroidit la solution à 0°C. Après addition d'une suspension de 28 g (0,25 mole) de tert.-butylate de potassium et 6 ml de dichlorométhane on abandonne le mélange au repos à température ambiante pendant 2
30 heures; on agite à deux reprises avec 10 ml d'eau à chaque fois et on sépare les phases. On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on élimine le solvant du filtrat sous vide. On obtient 2,0 g

de résidu. Rendement : 88,1% du composé recherché qui peut être utilisé sans autre purification.

$$(\alpha)_{546}^{22} = +42^{\circ} \text{ (c = 1,00 dichlorométhane)}$$

IR (KBr): 3350 (OH); 1740 (CO₂CH₃); 1950 cm⁻¹ (C=H).

5

Exemple 5

Préparation du perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium.

On opère comme décrit dans l'exemple 4, la seule différence résidant en ce que l'on utilise en produit de départ 2,0 g (4,56 millimoles) de perchlorate de (+)-1-éthyl-6-isopropoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo-[2,3-a]-quinolizine-5-ium (Acta Chim. Hung. 99,73 (1979)). Le produit brut obtenu, huileux, est cristallisé dans 5 ml d'un mélange d'éthanol et d'isopropanol à parties égales. On obtient 1,00 g du composé recherché, soit un rendement de 44,2%. Il fond à 182-183°C.

15

$$(\alpha)_D^{22} = 126^{\circ}; (\alpha)_{546}^{22} = 172^{\circ} \text{ (c = 0,952, dichlorométhane)}$$

IR (KBr): 3400 (OH); 1730 (CO); 1580 cm⁻¹ (C = N).

20

Analyse élémentaire : C₂₄H₃₁N₂O₇Cl (poids moléculaire:494,97)
calculé : C 58,23%, H 6,31%, N 5,66%;
trouvé : C 58,18%, H 6,28%, N 5,44%.

25

On abandonne les liqueurs-mères au repos. Il se sépare un second jet de 0,6 g (rendement total 70,8%) du même composé mais à l'état de racémique.

F.: 171-172°C

$$(\alpha)_D^{22} = 0^{\circ} .$$

Exemple 6

30

Préparation du (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha)

A une solution de 2,0 g (4,28 millimoles) du perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-méthoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium préparé dans l'exemple 4 dans 80 ml de

dichlorométhane anhydre, on ajoute un adsorbant KG-HR contenant 8,0 g de trioxyde de chrome fraîchement préparé (E. Santiello, F. Ponti, A. Momrocchi : Synth. 1978, 534). On agite le mélange de réaction pendant 8 à 10 heures à température ambiante. On filtre l'agent oxydant, on lave à trois reprises avec 20 ml d'un mélange dichlorométhane-méthanol à 2% de ce dernier. On évapore la solution à sec sous vide. On obtient à l'état de résidu huileux 1,69 g de (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-3-déshydro-E-homo-éburnane.

5

10 Spectre IR (KBr) : 1740 (CO d'ester); 1720 (CO d'amide); 1610 et 1540 cm^{-1} (C=N).

On dissout le produit obtenu dans un mélange de 20 ml de méthanol et 5 ml de dichlorométhane et on réduit à 0-5°C sous refroidissement par 200 mg de borohydrure de sodium. On ajoute à la solution 0,5 ml d'acide acétique. On concentre le mélange de réaction à sec sous vide. On dissout le résidu huileux dans 10 ml d'eau et on alcalinise la solution (pH 7,5) par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% puis on extrait à trois reprises par 10 ml de dichlorométhane à chaque fois. On sépare les phases, on sèche la couche organique sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat à sec sous vide. Le résidu (1,2 g) peut être purifié par deux modes opératoires différents.

15

20

25 A. Le composé brut recherché est purifié par chromatographié sur couche mince (KGPF₂₅₄₊₃₆₆; benzène-méthanol, 14:3; élution par l'éther); de la zone à plus forte valeur de R_F on obtient 700 mg (44,8%) du composé recherché chimiquement pur

30 $(\alpha)_{546}^{22} = +65^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane)

Pureté optique : 62,5%.

B. Le produit brut obtenu après la réduction est recristallisé dans 6 ml d'éthanol. On obtient 500 mg (32,1%) du composé recherché

35 $(\alpha)_{546}^{22} = 90^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane)

Pureté optique : 86,5%.

Après deux recristallisations :

$(\alpha)_{546}^{23} = 104^\circ$ ($c = 1,00$, dichlorométhane)

5 La valeur ne change plus par de nouvelles recristallisations

F.: 168-170°C .

IR (KBr): 1735 (CO_2CH_3); 1695 cm^{-1} (CO d'amide).

MS (m/e): 366 (M^+ , 27); 365 (3); 351 (%); 337 (4,5); 307 (100); 305 (10); 263 (8); 251 (3).

10 A partir des liqueurs-mères de la première recristallisation, on obtient encore 200 mg du même composé mais à l'état de racémique.

$(\alpha)_{546}^{22} = 0^\circ$.

F.: 133-134°C.

15 Rendement chimique global (rapporté à 700 mg) : 46,2%.

Exemple 7

Perchlorate de 14-oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium à l'état d'antipode optique et de racémique.

20 A une solution de 400 mg (0,81 millimole) du perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium préparé dans l'exemple 5 et 20 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute 1,8 g de l'absorbant KG-HR contenant du trioxyde de chrome de l'exemple 6, fraîchement préparé.

25 On agite le mélange de réaction pendant 8 à 10 heures à température ambiante, on filtre l'agent oxydant et on lave à trois reprises avec 4 ml à chaque fois de dichlorométhane à 2% de méthanol. On concentre le filtrat à sec sous vide. On obtient en résidu 230 mg du composé recherché à l'état d'huile.

30

Rendement : 57,5%.

Spectre IR (KBr) : 1730, 1710 (CO d'ester; N-CO); 1601 cm^{-1} (C=N).

35 Le composé recherché à l'état d'antipode optique ne peut pas être purifié par cristallisation. Par suite,

pour déterminer la structure de ce composé, on a procédé à la réaction d'oxydation décrite ci-dessus en utilisant 400 mg de perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium inactif (racémique) comme produit de départ. Après recristallisation du produit brut dans 2 ml d'un mélange d'éthanol et d'isopropanol à parties égales, on a obtenu 200 mg de perchlorate de (+)-14-oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium.

Rendement : 50,1%.

F.: 198-201°C.

MS (m/e ,%) : 392 (14); 363 (29); 305 (100); 276 (12).

Exemple 8

Préparation du (+)-isopropoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha)

On dissout 230 mg (0,47 millimole) du perchlorate de 14-oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-3-ium à l'état d'antipode optique préparé dans l'exemple 7 dans 4 ml de méthanol et on réduit à une température de 0 à 5°C par 30 mg de borohydrure de sodium. On ajoute au mélange de réaction 0,1 ml d'acide acétique. On concentre le mélange à sec sous vide, on dissout le résidu dans 2 ml d'eau et on règle la solution à pH 7,5 à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. On extrait la solution alcaline à trois reprises par 3 ml de dichlorométhane à chaque fois, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on élimine le solvant du filtrat sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur couche mince -KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; benzène-méthanol, 14:3; élution par l'éther).

A partir de la zone présentant la valeur de R_F la plus forte, on obtient 165 mg du composé recherché à l'état d'huile, soit un rendement de 90%.

$(\alpha)_D^{22} = +57^\circ$ (c = 0,172, dichlorométhane).

IR (KBr): 1720-1695 cm^{-1} (CO d'ester), (CO d'amide).

MS (m/e ,%) : 394 (M^+ , 21); 366 (0,4); 351 (5,4); 337 (2,5); 307 (100); 263 (3,6).

Exemple 9

Préparation de la (+)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carboxyéthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7,12,12b bêta-octahydro-indolo- $\sqrt{2,3-a}$ quinolizine.

5 A. on dissout 500 mg du (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha) $[\alpha]_{546}^{22} = 65^{\circ}$ préparé dans l'exemple 6 et purifié par chromatographie sur couche mince dans 6 ml d'éthanol. Après addition d'une solution
10 de 340 mg (6,06 millimoles) d'hydroxyde de potassium et 0,8 ml d'eau, on chauffe le mélange à l'ébullition pendant 3 heures. On évapore le mélange de réaction sous vide, on ajoute au résidu 2 ml d'eau glacée et on acidifie le mélange à pH 5 en refroidissant en permanence par une solution
15 aqueuse d'acide acétique à 50%. On filtre le produit qui précipite, on le lave à 5 reprises avec 2 ml d'eau à chaque fois et on sèche. On obtient 410 mg du composé recherché, soit un rendement de 81,5%.

$(\alpha)_{546}^{22} = +41^{\circ}$ (c = 1,00, diméthylformamide).

20 IR (KBr) : 3400-3200 (OH, NH); 1600 cm^{-1} (CO).
MS (m/e ,%) : 370 (9,8); 352 (17,6); 326 (31,4); 311 (15,7); 308 (56,2); 307 (98,2); 267 (48,2); 169 (30,1); 168 (28); 44 (100).

25 B. A partir de 500 mg (1,36 millimoles) du (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 90^{\circ}$ préparé par le mode opératoire B. de l'exemple 6 on obtient par le mode opératoire A. de l'exemple 9 430 mg du composé recherché, soit un rendement de 83,30%.

Le composé fond à 170°C (décomposition à partir de cette température).

30 $(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +54^{\circ}$; $(\alpha)_{546}^{22} = +62,5^{\circ}$ (c = 0,528, diméthylformamide).

Exemple 10

Préparation du (+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha)

35 On dissout 250 mg (0,676 millimole) de la (+)-1

alpha-éthyl-1 bêta-carboxy-éthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7,12,
 12b bêta-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine $\Gamma(\alpha)_{546}^{22} =$
 +41°/préparée dans l'exemple 9 dans 3 ml d'oxychlorure
 de phosphore à 0°C. On abandonne la solution au repos à
 5 température ambiante pendant une journée. On concentre le
 mélange de réaction à sec sous vide, on redissout le ré-
 sidu dans 2 ml d'eau et on règle la solution à pH 9 par
 l'ammoniaque concentrée en refroidissant; on sépare la
 10 phase aqueuse, on extrait à trois reprises par 4 ml de di-
 chlorométhane à chaque fois. On sépare la phase organique,
 on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et
 on concentre le filtrat sous vide. On redissout le résidu
 dans 4 ml de méthanol et on réduit à 0-5°C par 20 mg de
 borohydrure de sodium. On ajoute au résidu 0,1 ml d'acide
 15 acétique et on concentre à sec sous vide. On dissout le
 résidu dans 2 ml d'eau, on règle le résidu à pH 7,5 par
 une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% et on ex-
 trait à trois reprises par 3 ml de dichlorométhane à cha-
 que fois. On sépare la phase organique, on sèche sur sul-
 20 fate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le
 filtrat à sec. On purifie le résidu par chromatographie
 sur couche mince (KG-PF₂₅₄₊₂₆₆; benzène-méthanol 14:3; RF
 produit final R_F produit de départ; éluant : éther (pro-
 duit final), méthanol (produit de départ)).

25 On obtient 13 mg du composé recherché et 40 mg du
 composé de départ non modifié.

CD(EtOH, Δ_{\max} , nm, $/\Delta\epsilon/$) = 301,5 (-0,203); 288 (0); 272
 (+0,97); 237 (+1,66); 223,5 (0); 212 (-2,5).

30 Le chlorhydrate préparé à partir du (+)-14-oxo-
 E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha) fond à 237-238°C après
 recristallisation dans le méthanol.

Exemple 11

Perchlorate de (+)-14-oxo-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-
 ium.

35 A. A une solution de 500 mg (1,62 millimoles) de (+)-

14-oxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 16 alpha) (préparé comme décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634) et 5 ml d'acide trifluoracétique, on ajoute sous agitation et en refroidissant à la glace 850 ml (1,62 millimoles) de tétracétate de plomb à 85%. On abandonne la solution homogène pendant 1 heure à la même température. On coule le mélange dans 10 ml d'eau glacée. On injecte dans la solution de l'hydrogène sulfuré gazeux, on filtre le sulfure de plomb-II qui a précipité et on lave avec 2 ml d'eau. On règle les liqueurs-mères aqueuses à pH 9 par l'ammoniaque concentrée sous agitation et en refroidissant à la glace et on extrait à trois reprises par 5 ml de dichlorométhane à chaque fois. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat sous vide. On dissout l'huile résiduelle (456 mg) dans 2 ml de méthanol et on règle le pH de la solution à 5 par une solution aqueuse d'acide perchlorique à 70%. On filtre le composé recherché qui se sépare, on le lave avec 1 ml de méthanol et on le sèche. On obtient 380 mg du composé recherché, soit un rendement de 57,6% de produit fondant à 215-217°C après recristallisation dans le méthanol. $(\alpha)_D^{20} = +153^\circ$; $(\alpha)_{546}^{20} = +196^\circ$ (c = 0,82, dichlorométhane).

Spectre IR (KBr) : 1705 (CO d'amide); 1605 et 1540 cm^{-1} (C=N)

B. On opère comme décrit dans l'exemple 11A., la seule différence étant qu'on utilise comme produit de départ 100 mg du (+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta; 16 alpha) (0,32 millimole) préparé dans l'exemple 10. On obtient 72 mg du composé recherché fondant à 203°C, soit un rendement de 55%.

$(\alpha)_D^{20} = +77^\circ$; $(\alpha)_{546}^{20} = +98^\circ$ (C = 0,82, dichlorométhane).

Pureté optique : 50%.

Le spectre IR du composé préparé dans ces conditions est identique à celui du produit préparé par le mode opératoire A. à une pureté optique de 100%.

Exemple 12

(+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha).

5 A une solution de 500 mg (1,62 millimoles) du (+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 16 alpha) préparé comme décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634 et 10 ml de dichlorométhane on ajoute goutte à goutte, en refroidissant à la glace, une solution de 408 mg (1,8 millimoles) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone et 10 ml de dichlorométhane. On abandonne le mélange de réaction au repos à température ambiante pendant 2 jours puis on extrait par 10 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5%. On sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on la filtre, on concentre le filtrat et on dissout le résidu dans un mélange de 5 ml de méthanol et 10 ml de dichlorométhane;. A la solution on ajoute, à 15 0°C, 40 mg de borohydrure de sodium puis 15 mn plus tard 0,2 ml d'acide acétique et on évapore la solution à sec sous vide. On dissout le résidu dans 4 ml d'eau et on règle le pH de la solution à 7,5 par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5%. On extrait la solution légèrement alcaline à trois reprises par 5 ml de dichlorométhane à chaque fois. On sèche les phases organiques séparées et combinées sur sulfate de magnésium anhydre et on filtre. On concentre le filtrat à sec sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; benzène-méthanol 14: 20 éluant : éther; R_F produit final > R_F produit de départ).

On obtient 100 mg (25%) du composé recherché et 220 mg (44%) du produit de départ.

30 Le produit fond à 121-122°C après recristallisation dans l'isopropanol.

$(\alpha)_D^{22} = +138^\circ$; $(\alpha)_{546}^{22} = +179^\circ$ (c = 1,00, dichlorométhane)

Le spectre IR et le spectre de masse du produit sont identiques à ceux du composé racémique correspondant (cf. demande de brevet hongrois n° RI-734).

35 CD /EtOH, Δ_{\max}^A , nm, $(\Delta \epsilon) / = 301,5 (-0,69)$; 288 (0); 272 (+2,54); 237 (+4,77); 223,5 (0); 212 (-6,3).

Le spectre de CD montre que le produit est identique au composé préparé dans l'exemple 10.

Exemple 13

(+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha).

5 A une solution de 250 mg (0,61 millimole) du perchlorate de (+)-14-oxo-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium préparé par le mode opératoire A. de l'exemple 11 et 10 ml de méthanol, on ajoute en refroidissant à la glace et sous agitation constante 30 mg de borohydrure de sodium. 15 mn
10 plus tard, on ajoute 0,1 ml d'acide acétique et on évapore la solution à sec sous vide. On partage le résidu entre 2 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% et 4 ml de dichlorométhane. On sépare la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on élimine le solvant du filtrat sous vide. On cristallise le résidu huileux dans 1 ml d'isopropanol. On obtient 170 mg du composé recherché, identique par toutes ses propriétés physiques et chimiques au composé décrit dans l'exemple 12. Rendement : 90%.

Exemple 14

(+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha)

20 On dissout 200 mg (0,49 millimole) du perchlorate de (+)-14-oxo-e-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium préparé par le mode opératoire A. de l'exemple 11 dans un mélange de 5 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau. A la solution, on
25 ajoute sous agitation constante 700 mg de poudre de zinc. On poursuit l'agitation pendant 24 heures, on filtre le mélange et on extrait le filtrat à trois reprises avec 3 ml à chaque fois de dichlorométhane. On agite les phases organiques combinées avec 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, on sépare la phase organique, on lave
30 avec 3 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on filtre. On élimine le solvant du filtrat. Le résidu huileux (140 mg) est purifié par chromatographie sur colonne : KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; benzène-méthanol 14:2; éluant : acétone;
35 R_F/3 bêta, 16 alpha \gg R_F/3 alpha, 16 alpha.

Après séparation, on obtient 60 mg du composé recherché, identique par toutes ses propriétés physiques et chimiques au composé préparé comme décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634. Rendement : 38%.

5 A partir du mélange de réaction, on peut également isoler 40 mg (26,4%) du (+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha). Le produit est identique par toutes ses propriétés physiques et chimiques au composé décrit dans l'exemple 12 ou dans l'exemple 13.

10 Exemple 15

Perchlorate de 5-méthoxycarbonyl-14-oxo-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium à l'état de racémique et d'antipode optique.

15 On opère comme décrit dans l'exemple 7, mais en utilisant comme produit de départ 2,00 g (4,28 millimoles) du perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-méthoxycarbonyl-3-déshydro-éburnane-4-ium préparé dans l'exemple 4. Après élimination de l'agent oxydant et évaporation du filtrat, on cristallise le résidu huileux (1,40 g) dans 5 ml d'un mélange méthanol/dichlorométhane, 5:1. On obtient 0,30 g
20 du composé recherché à l'état de racémique, soit un rendement de 15,2% de produit fondant à 179-181°C. Spectre IR (KBr) : 1740 (CO₂CH₃); 1720 (CO d'amide); 1540 cm⁻¹ (C=N).

25 On concentre à sec les liqueurs-mères obtenues à la recristallisation. On obtient à l'état de résidu huileux 1,1 g du perchlorate de (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium. Rendement : 55,7%. Rendement global : 70,9%.

30 $(\alpha)_{546}^{20} = +204^{\circ}$ (c = 1,08, dichlorométhane).

Exemple 16

Perchlorate de (+)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carboxyéthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo-
35 [2,3-a]quinolizine-5-ium.

On dissout 750 ml (1,60 millimoles) du perchlorate

te de (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-3-déshydro-éburnane-4-
ium à l'état d'antipode optique $[\alpha]_{546}^{22} = 204^{\circ}7$ préparé
dans l'exemple 15 dans 15 ml d'éthanol et on ajoute à la
solution une solution de 310 mg (7,75 millimoles) d'hydroxy-
5 de sodium dans 1,5 ml d'eau; on abandonne le mélange
de réaction pendant 2 jours à température ambiante. On
concentre le mélange de réaction à sec sous vide. Au ré-
sidu, on ajoute 5 ml d'eau glacée et on règle à pH 5 sous
refroidissement constant par une solution aqueuse d'acide
10 perchlorique à 70%. On filtre le produit qui s'est séparé,
on le lave à deux reprises avec 2 ml d'eau à chaque fois
et on sèche. On obtient 480 g du composé recherché, soit
un rendement de 68%.

$(\alpha)_{546}^{22} = +40^{\circ}$ (c = 0,45, méthanol).

15 IR (KBr): 3350 (OH, NH); 1680, 1600 cm^{-1} (COOH).
F.: 185-190°C (décomp.)

Exemple 17

Perchlorate de (-)-1 alpha-éthyl-1 alpha-éthyl-
1-bêta-carboxyéthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-
20 indolo[2,3-a]quinolizine-5-ium.

On met en suspension 460 mg (0,95 millimole) du
perchlorate de (+)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carboxyéthyl-6-
carboxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizine-
5-ium $[\alpha]_{546}^{22} = +40^{\circ}7$ dans 5 ml de décaline et on agite
25 la suspension en atmosphère d'azote au bain d'huile à
180-185°C pendant 20 mn. On refroidit le mélange de réac-
tion, on filtre, on lave à deux reprises avec 2 ml d'éther
à chaque fois et on sèche. On obtient 390 mg du composé
recherché, soit un rendement de 96%.

30 $(\alpha)_{546}^{22} = -18^{\circ}$ (c = 1,00, méthanol).

IR (KBr): 3350 (NH, OH); 1720, 1620 (COOH); 1530 cm^{-1} (C=N).

Exemple 18

Chlorhydrate de la (-)-1 alpha-éthyl-1 bêta-métho-
xycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b alpha-octahydro-in-
35 dolo[2,3-a]quinolizine et

(+)-1 alpha-éthyl-1 bêta-méthoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b bêta-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine

On dissout 390 mg (0,92 mole) du perchlorate de (-)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carboxyéthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizine-5-ium préparé dans l'exemple 5 17 dans un mélange de 2 ml de méthanol et 2 ml de dichlorométhane. On refroidit la solution à 0°C et on ajoute sous agitation une solution de diazométhane préparée à partir de 1,2 g de N-nitroso-N-méthyl-urée dans le dichlorométhane (A. 10 Vogel Practical Organic Chemistry 971, 3ème édition). On élimine le solvant du mélange de réaction par distillation sous vide. On dissout le résidu dans 5 ml de diméthylformamide anhydre et on hydrogène en présence de 0,3 g de catalyseur au palladium sur charbon. On filtre le catalyseur 15 et on concentre le filtrat à sec sous vide. On dissout le résidu huileux dans 5 ml de dichlorométhane et on règle la solution à pH 8 par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. On sépare la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat à sec sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur couche mince (KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; benzène-méthanol 14:3; 20 éluant : acétone).

R_F (1 α , 12b α) R_F (1 α , 12 b β)

A partir de l'ester cis (1 alpha, 12b alpha) isolé à l'état d'huile, on obtient à l'aide de méthanol saturé de chlorure d'hydrogène gazeux 30 mg (10%) du composé recherché. 25

Le pouvoir rotatoire de la base est

$$(\alpha)_D^{22} = -114^\circ \quad (c = 1,10, \text{ dichlorométhane})$$

Pureté optique : 94%. 30

Le produit est identique par toutes ses propriétés physiques et chimiques au composé décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634.

La purification par des techniques de chromatographie sur couche mince a permis d'isoler également le même 35

composé sous la forme trans (1 alpha, 12b bêta). Rendement : 10 mg (3%). $(\alpha)_{546}^{22} = +78^\circ$ (c = 0,52, dichlorométhane).

Pureté optique : 86%.

5 Les spectres infrarouges et de masse du produit concordent avec ceux du composé racémique correspondant décrit dans la demande de brevet hongrois n° RI-634.

Exemple 19

(+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 alpha, 16 alpha).

10 On dissout 58 mg (17,4 millimoles) de la (-)-1 alpha-éthyl-1 bêta-méthoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine préparée dans l'exemple 18 dans 5 ml de toluène anhydre. A la solution, on ajoute la suspension de 10 mg d'hydrure de sodium à 50% dans
15 l'huile et on chauffe le mélange de réaction sous agitation et en atmosphère d'azote à l'ébullition pendant 5 heures. On refroidit le mélange, on extrait à trois reprises avec 2 ml à chaque fois d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 2,5%. On règle les phases aqueuses combinées à pH 8 par l'ammoniaque concentrée. On extrait la
20 solution alcaline à trois reprises par 3 ml à chaque fois de dichlorométhane, on sèche les couches organiques combinées sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre et on concentre le filtrat à sec sous vide. On recristallise le résidu solide dans 1,5 ml de méthanol. On obtient 34
25 mg du composé recherché, soit un rendement de 65%.

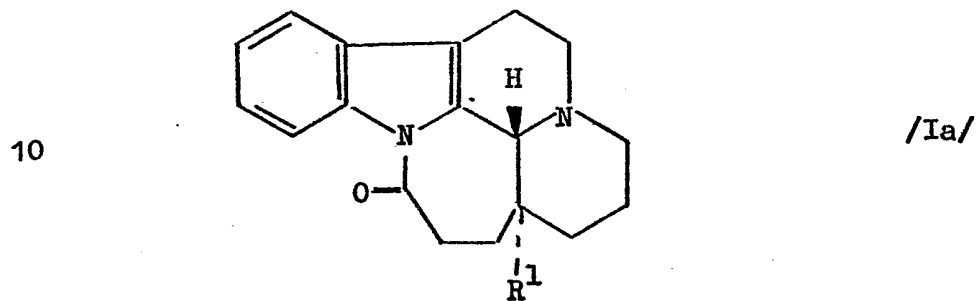
$(\alpha)_D^{22} = +32,5^\circ$ (c = 1,35, dichlorométhane).

F.: 152-154°C.

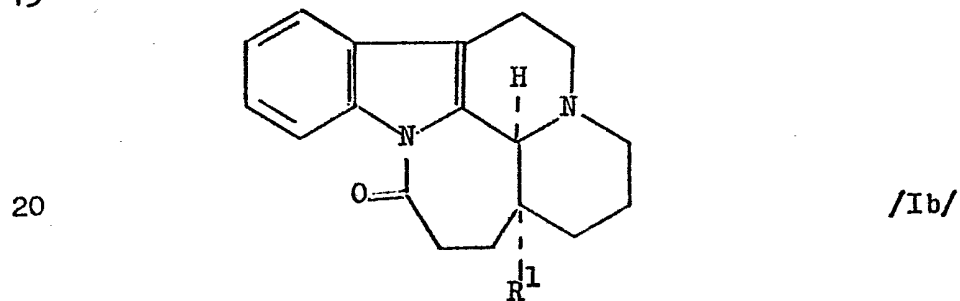
REVENDEICATIONS

1) Procédé de préparation d'antipodes optiques de dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane répondant aux formules générales Ia et/ou Ib

5



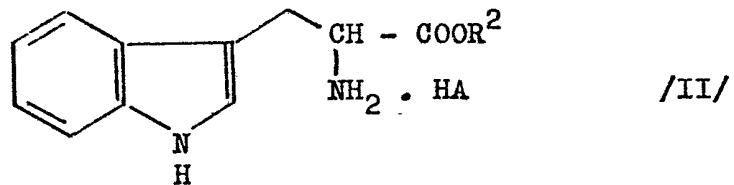
15



25

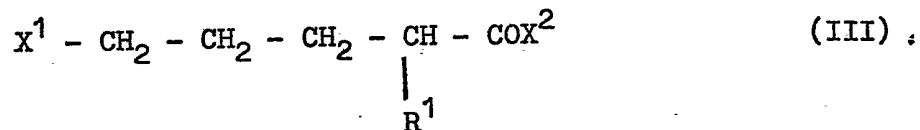
- dans lesquelles R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6 - et de leurs sels formés par addition avec des acides, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'ester de tryptophane à l'état d'antipode optique de formule générale II

30



35

- dans laquelle R^2 représente un groupe alkyle en C1-C6 et A est un reste acide - avec un dérivé d'halogénure d'acide alkylvalérique de formule générale III

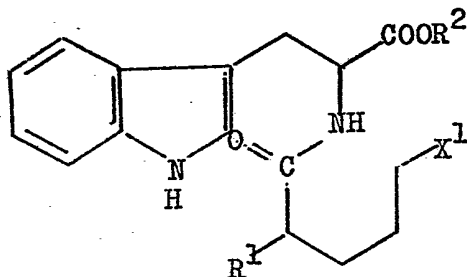


5

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^1 et X^2 représentent des atomes d'halogènes identiques ou différents - en présence d'un agent fixant les acides, la réaction donnant un dérivé d'ester d'halogénopentanoyl-tryptophane à l'état d'antipode optique répondant à la formule générale IV

10

15



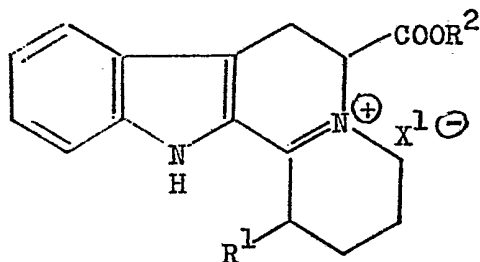
/IV/

20

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^1 les significations indiquées en référence à la formule générale III - qu'on soumet à déshydratation cyclisante puis à un traitement par une base faible, ce qui donne un dérivé de sel d'hexahydroindoloquinolizinium à l'état d'antipode optique répondant à la formule générale V

25

30

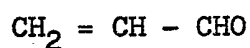


/V/

35

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^1 les significations indiquées en référence à la formule générale IV - qu'on fait réagir, le cas échéant après conversion en un autre sel formé par addition avec un acide - en présence d'une quantité catalytique d'un tert.-alcoolate de métal alcalin, avec l'acroléine de formule VI

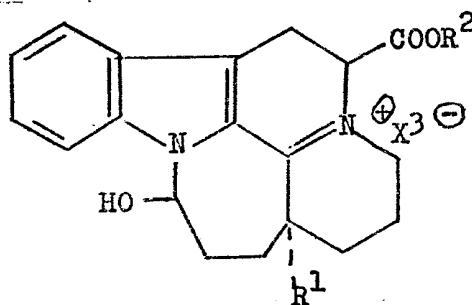
5



(VI)

la réaction donnant un dérivé d'ester hydroxy-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique à l'état d'antipode optique répondant à la formule générale VII

10



/VII/

15

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^3 représente un reste acide - qu'on soumet à oxydation, l'opération donnant un dérivé d'ester d'acide oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique à l'état de nouvel antipode optique répondant à la formule générale VIII

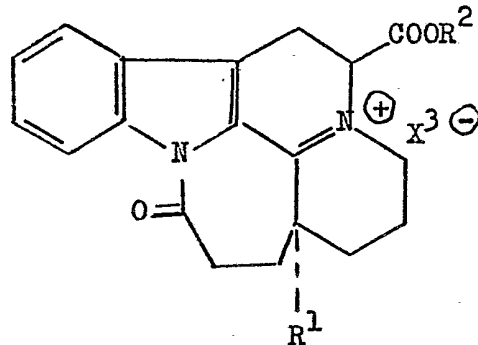
20

25

30

35

5



/VIII/

10

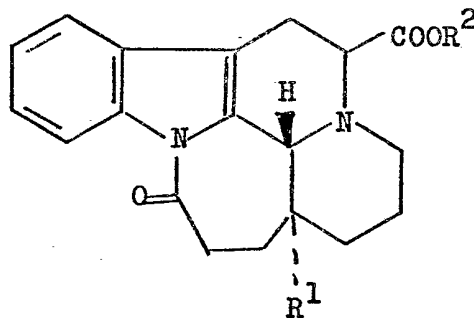
15

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^3 les significations indiquées en référence à la formule générale V - qu'on soumet à l'un des traitements suivants :

20

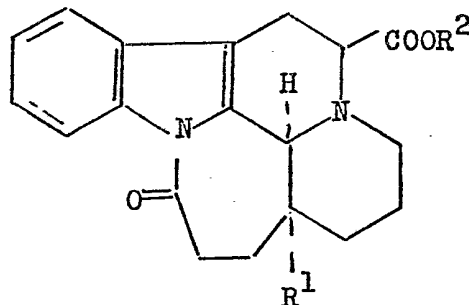
a) on soumet le composé de formule VIII à réduction sélective, on sépare éventuellement les isomères cis et trans formés, puis on soumet à hydrolyse le dérivé d'ester d'acide oxo-E-homo-éburnane-carboxylique obtenu à l'état de nouvel antipode optique et répondant aux formules générales IXa et/ou IXb

25



/IXa/

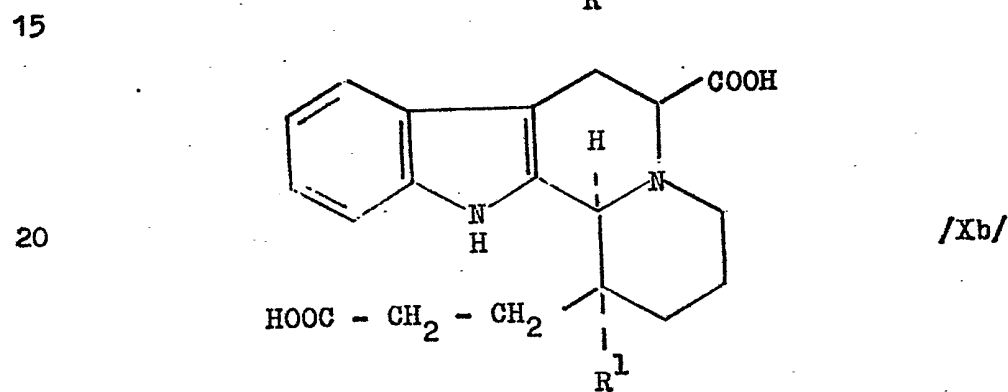
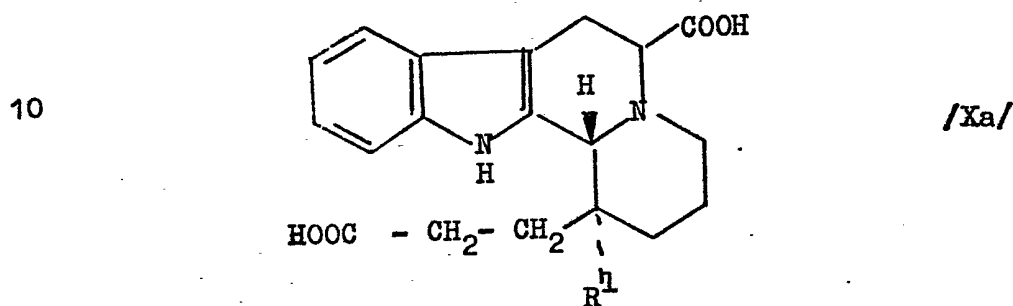
30



/IXb/

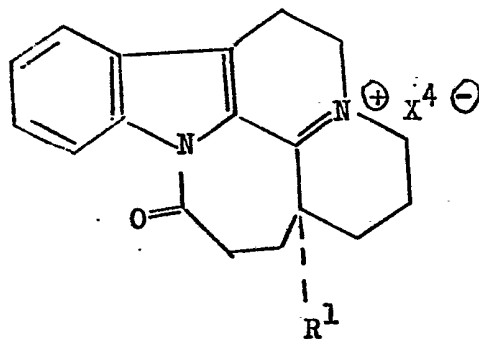
35

- dans lesquelles R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II - ,
 5 l'opération donnant un acide carboxyéthyl-octahydro-indolo-quinolizine-carboxylique à l'état de nouvel antipode optique répondant aux formules générales Xa et/ou Xb



25 - dans lesquelles R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib - qu'on traite d'abord par un oxyhalogénure minéral puis qu'on réduit sélectivement, et si on le désire on soumet à oxydation le nouvel antipode optique de l'isomère trans de formule générale Ia obtenu dans ces conditions ou le cas échéant le mélange d'isomères obtenu ou encore les isomères de cis-14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ib séparés de ces mélanges - R^1 ayant les significations indiquées en introduction, puis on soumet le dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane obtenu à l'état de nouvel antipode optique de
 30
 35 formule générale XI

5



/XI/

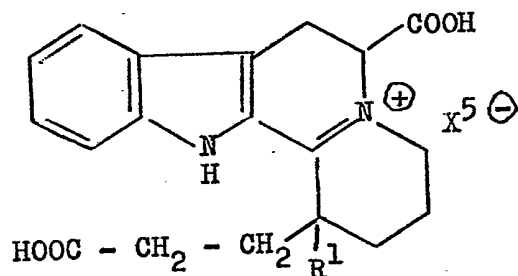
10

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^4 représente un reste acide - à une réduction sélective, ou bien

15

b) on soumet le composé de formule VIII à un traitement basique, ce qui donne, à l'état de nouvel antipode optique, le dérivé d'acide carboxyéthyl-hexahydro-indoloquinolizine-carboxylique de formule générale XII

20



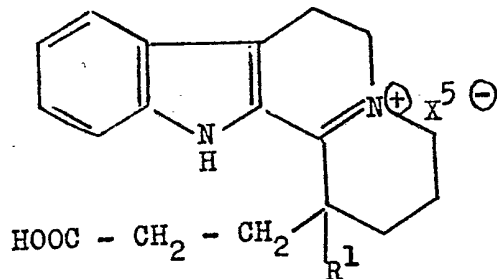
/XII/

25

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^5 représente un reste acide - qu'on soumet à décarboxylation sélective, l'opération donnant, à l'état de nouvel antipode optique, le sel de carboxy-éthyl-hexahydro-indoloquinolizinium de formule générale XIII

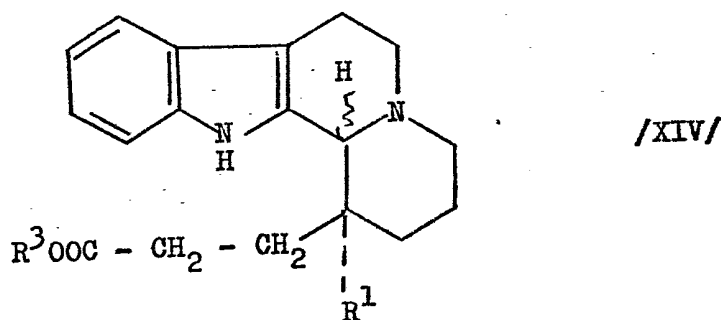
30

35



/XIII/

- dans laquelle R^1 et X^1 ont les significations indiquées en référence à la formule générale XII - qu'on soumet d'abord à estérification puis à saturation ou bien d'abord à saturation puis à estérification, ces opérations donnant un mélange d'isomères d'alcoycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine de formule générale XIV

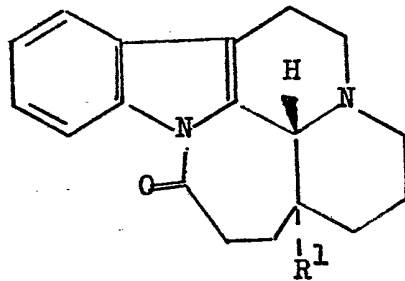


- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R^3 représente un groupe alkyle en C1-C6 - qu'on sépare en les isomères après quoi on soumet à cyclisation l'antipode optique de la cis-(1 alpha, 12b alpha)-alcoycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine répondant à la formule générale XIV de manière connue en soi, la cyclisation donnant le cis-(14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ib dans laquelle R^1 a les significations indiquées ci-dessus qu'on soumet si on le désire à oxydation, laquelle donne le nouvel antipode optique du dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane de formule générale XI - dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^4 représente un reste acide - qu'on réduit sélectivement et, si on le désire, on convertit les nouveaux composés de formule générale Ia ou les composés de formule générale Ib séparés des mélanges d'isomères éventuellement obtenus, en leurs sels formés par addition avec des acides.

35 2) Procédé de préparation de dérivés de 14-oxo-E-homo-éburnane à l'état d'antipodes optique répondant aux for-

mules générales Ia et/ou Ib

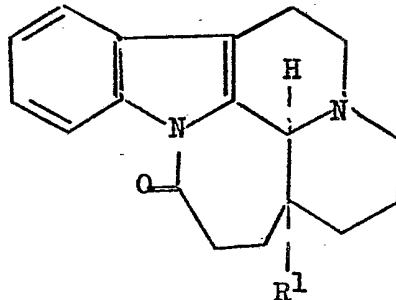
5



/Ia/

10

15



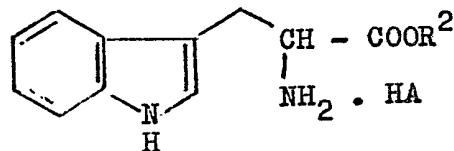
/Ib/

20

25

- dans lesquelles R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6 -
caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé d'ester
de tryptophane à l'état d'antipode optique répondant à la
formule générale II

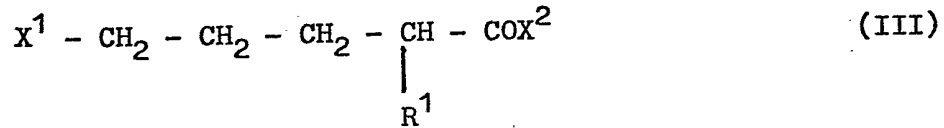
30



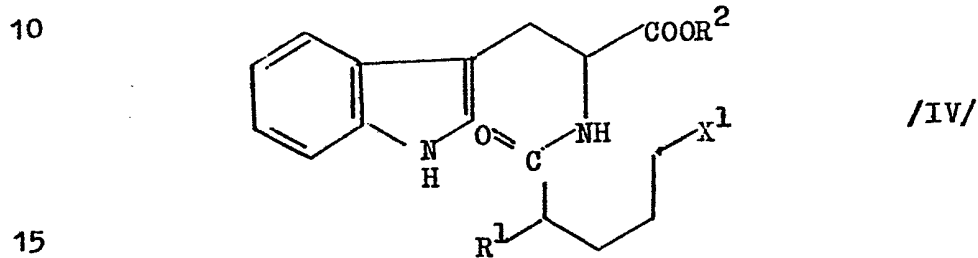
/II/

35

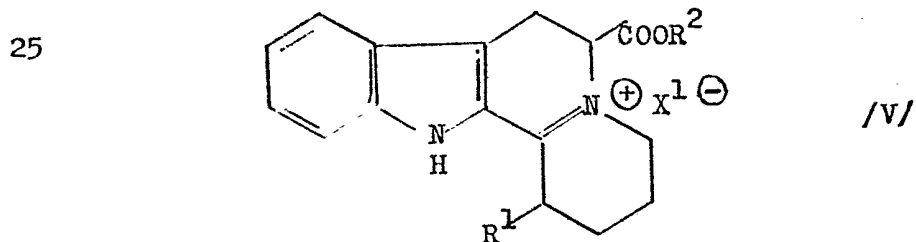
- dans laquelle R^2 représente un groupe alkyle en C1-C6 et
A représente un anion d'acide - avec un dérivé d'halogénu-
re d'acide alkylvalérique répondant à la formule générale
III



5 - dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^1 et X^2 représentent les atomes d'halogènes identiques ou différents - en présence d'un agent fixant les acides, la réaction donnant, à l'état d'antipode optique, un dérivé d'ester d'halogénopentanoyl-tryptophane de formule générale IV



20 - dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R^2 les significations indiquées en référence à la formule générale II et X^1 les significations indiquées en référence à la formule générale III - qu'on soumet à une déshydratation cyclisante, après quoi on fait réagir avec une base faible, ce qui donne à l'état d'antipode optique un dérivé d'hexahydro-indoloquinolizinium de formule générale V

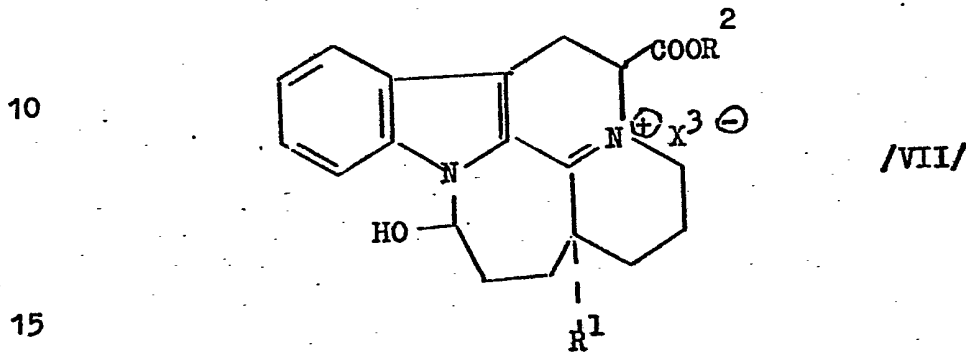


- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^1 les significations indiquées en référence à la formule générale IV - qu'on fait réagir, éventuellement après conversion en un

autre sel formé par addition avec un acide - en présence d'une quantité catalytique d'un tert.- alcoolate de métal alcalin, avec l'acroléine de formule VI



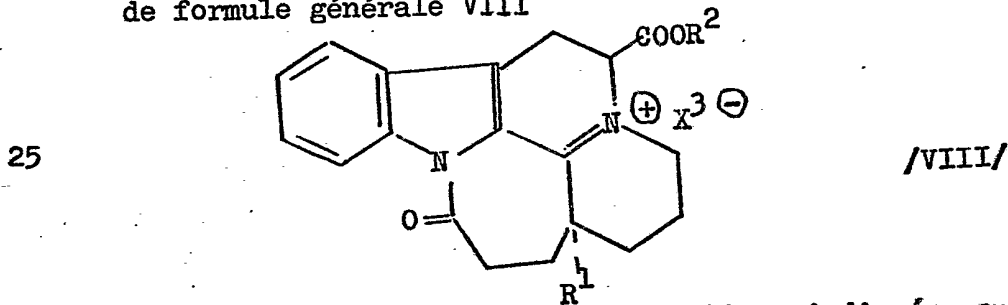
5 la réaction donnant, à l'état d'antipode optique nouveau, un dérivé d'ester d'acide hydroxy-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique de formule générale VII



- dans laquelle R¹ a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R² les significations indiquées en référence à la formule générale II, X³ représentant un reste acide - qu'on soumet à oxydation, celle-ci

20

domnant, à l'état d'antipode optique nouveau, un dérivé d'ester d'acide oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique de formule générale VIII

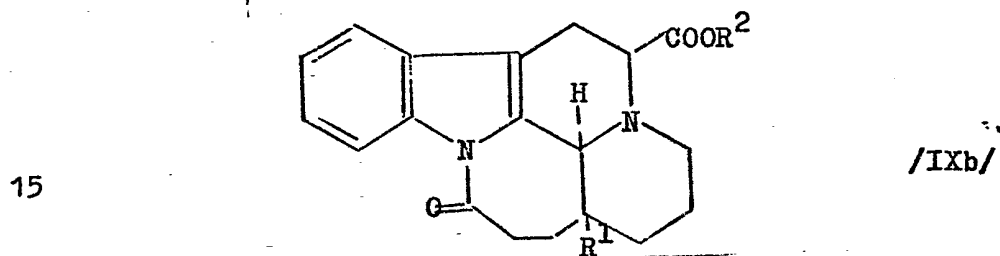
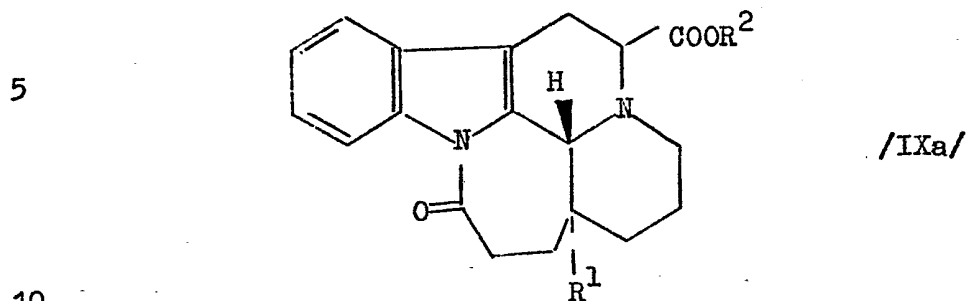


30 - dans laquelle R¹ a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib, R² les significations indiquées en référence à la formule générale II et X³ les significations indiquées en référence à la formule générale VII - qu'on soumet à réduction sélective après quoi on sépare le cas échéant les isomères cis et trans formés puis

35

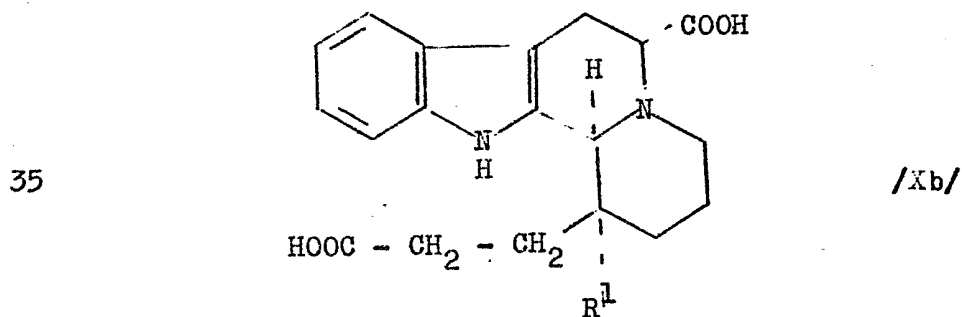
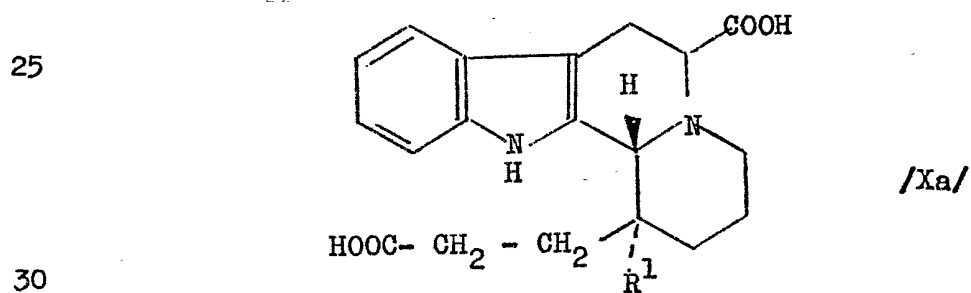
on soumet à hydrolyse le dérivé d'ester d'acide oxo-E-homo-éburnane-carboxylique obtenu à l'état de nouvel antipode

optique répondant aux formules générales IXa et/ou IXb

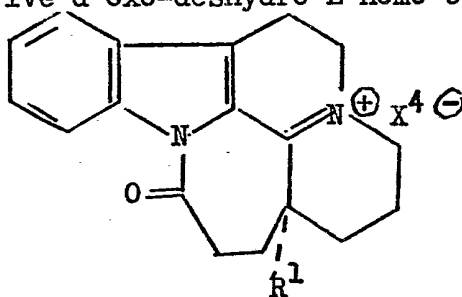


20

- dans lesquelles R¹ a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et R² les significations indiquées en référence à la formule générale II - , l'opération donnant, à l'état de nouvel antipode optique, un acide carboxyéthyl-octahydro-indoloquinolizine-carboxylique de formule générale Xa et/ou Xb



- dans lesquelles R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib - qu'on fait réagir d'abord avec un oxyhalogénure minéral puis qu'on soumet à réduction sélective après quoi, le cas échéant, on oxyde si on le désire l'isomère trans de formule générale Ia obtenu à l'état de nouvel antipode optique ou, le cas échéant, le mélange d'isomères obtenu ou l'isomère de cis-14-oxo-E-homo-éburnane séparé de ce mélange à l'état d'antipode optique de formule générale Ib ce qui donne à l'état de nouvel antipode optique le dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane de formule générale XI



/XI/

- dans laquelle R^1 a les significations indiquées en référence aux formules générales Ia et Ib et X^4 représente un reste acide - qu'on soumet à réduction sélective après quoi, si on le désire, on convertit le nouvel antipode optique du composé de formule générale Ia ou l'antipode optique de formule générale Ib séparés du mélange d'isomères éventuellement obtenu en un sel formé par addition avec un acide.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la déshydratation cyclisante des dérivés d'esters halogénopentanoyl-tryptophane à l'état d'antipodes optiques de formule générale IV dans laquelle R^1 , R^2 et X^1 ont les significations indiquées dans la rev. 2, est effectuée à l'aide d'un agent déshydratant puissant, de préférence l'oxychlorure de phosphore.

4) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'oxydation des nouveaux dérivés d'esters d'acides hydroxy-déshydro-E-homo-éburnane-carboxyliques à l'état d'antipodes optiques de formule générale VII - dans la-

quelle R^1 , R^2 et X^3 ont les significations indiquées dans la revendication 2 - est effectuée à l'aide du trioxyde de chrome déposé sur gel de silice.

5 5) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réduction sélective des antipodes optiques des nouveaux dérivés d'esters oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxyliques de formule générale VIII - dans laquelle R^1 , R^2 et X^3 ont les significations indiquées dans la revendication 2 - est réalisée à l'aide du borohydrure de sodium dans un alcanol en C1-C4.

15 6) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réduction sélective des antipodes optiques des nouveaux dérivés d'esters d'acides oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxyliques de formule générale VIII dans laquelle R^1 , R^2 et X^3 ont les significations indiquées dans la revendication 2 - est réalisée à l'aide du zinc dans un mélange d'acide acétique et d'eau ou par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon d'os.

25 7) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'hydrolyse des antipodes optiques des nouveaux dérivés d'esters d'acides oxo-E-homo-éburnane-carboxyliques de formule générale IXa et/ou IXb - dans lesquelles R^1 et R^2 ont les significations indiquées dans la revendication 2 - est effectuée en présence d'un agent alcalin.

30 8) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on traite l'antipode optique d'un nouvel acide carboxyéthyl-octahydro-indoloquinolizine-carboxylique de formule générale Xa et/ou Xb - dans lesquelles R^1 a les significations indiquées dans la revendication 2 - par un oxyhalogénure minéral consistant en oxychlorure de phosphore puis on soumet à réduction sélective par le borohydrure de sodium.

35

- 5 9) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on oxyde un antipode optique de dérivé de 14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ia et/ou Ib - dans lesquelles R¹ a les significations indiquées dans la revendication 2 - à l'aide de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ou du tétracétate de plomb.
- 10 10) Procédé de préparation d'antipodes optiques nouveaux de dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ia - dans laquelle R¹ a les significations indiquées dans la revendication 2 - caractérisé en ce que l'on réduit sélectivement un nouvel antipode optique de dérivé d'ester d'acide oxo-déshydro-éburnane-carboxylique de formule générale XI - dans laquelle R¹ et X⁴ ont les significations indiquées ci-dessus - par le borohydrure de sodium.
- 15 11) Procédé selon la revendication 2, pour la préparation d'antipodes optiques de dérivés de 14-oxo-E-homo-éburnane répondant à la formule générale Ib - dans laquelle R¹ a les significations indiquées ci-dessus - caractérisé en ce que l'on réduit sélectivement un nouvel antipode optique de dérivé d'oxo-déshydro-E-homo-éburnane de formule générale XI - dans laquelle R¹ et X⁴ ont les significations indiquées ci-dessus - par le zinc dans un mélange d'acide acétique et d'eau ou par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon d'os après quoi on sépare le mélange d'isomères éventuellement formé.
- 20 12) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement alcalin d'un antipode optique d'un nouveau dérivé d'ester d'acide oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxylique de formule générale VIII - dans laquelle R¹, R² et X³ ont les significations indiquées ci-dessus - est réalisé à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin ou d'un solvant organique
- 25 30 35

inerte miscible à l'eau.

- 5 13) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que la décarboxylation sélective d'un nouvel antipode optique de dérivé d'acide hexahydro-indoloquinolizinium-dicarboxylique - dans lequel R^1 et X^5 ont les significations indiquées dans la revendication 1 - est effectuée à la chaleur à 150-200°C, de préférence à 165-175°C.
- 10 14) Procédé selon la revendication 1 ou 13, caractérisé en ce que la décarboxylation sélective est effectuée dans un solvant inerte bouillant de 150 à 200°C, de préférence dans la décaline.
- 15 15) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que la saturation d'un nouvel antipode optique d'acide hexahydro-indoloquinolizinium-monocarboxylique de formule générale XIII - dans laquelle R^1 et X^5 ont les significations indiquées dans la revendication 1 - est effectuée à l'aide d'hydrogène activé par un catalyseur.
- 20 16) Procédé selon la revendication 1 ou 15, caractérisé en ce que la saturation est effectuée dans un solvant inerte en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon d'os.
- 25 17) Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on utilise en tant que solvant inerte le diméthylformamide.
- 30 18) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que l'estérification effectuée après saturation des antipodes optiques des nouveaux dérivés d'acides hexahydro-indoloquinolizinium-monocarboxyliques de formule

générale XIII - dans laquelle R^1 et X^5 ont les significations indiquées dans la revendication 1 - est effectuée à l'aide du diazométhane.

5 19) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange des isomères des dérivés d'alcoycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine de formule générale XIV - dans laquelle R^1 et R^3 ont les significations indiquées dans la revendication 1 - est séparé en les isomères individuels par chromatographie sur couche mince.

15 20) Procédé selon la variante b) de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on cyclise un antipode optique de cis-(1 alpha, 12b alpha)-alcoycarbonyl-octahydro-indoloquinolizine de formule générale XIV - dans laquelle R^1 et R^3 ont les significations indiquées dans la revendication 1 - à l'aide du borohydrure de sodium.

20 21) Dérivés du 14-oxo-E-homo-éburnane de formule générale Ia - dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6-, à l'état d'antipodes optiques,

22) Le (+)-14-oxo-E-homo-éburnane (3 bêta, 16 alpha).

25 23) Dérivés d'esters d'acides hydroxy-déshydro-E-homo-éburnane-carboxyliques de formule générale VII - dans laquelle R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles en C1-C6 et X^3 un reste acide, à l'état d'antipodes optiques.

30 24) Dérivés d'esters d'acides oxo-déshydro-E-homo-éburnane-carboxyliques de formule générale VIII - dans laquelle R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles en C1-C6 et X^3 un reste acide, à l'état d'antipodes optiques.

- 25) Dérivés de l'oxo-E-homo-éburnane de formules générales IXa et IXb dans lesquelles R^1 et R^2 représentent des groupes alkyles en C1-C6 -, à l'état d'antipodes optiques.
- 5 26) Dérivés d'acides carboxyéthyl-octahydro-indoloquinolizine-carboxyliques de formules générales Xa et Xb - dans lesquelles R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6, à l'état d'antipodes optiques.
- 10 27) Dérivés de l'oxy-déshydro-E-homo-éburnane de formule générale 11 dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6, à l'état d'antipodes optiques.
- 15 28) Dérivés d'acides carboxyéthyl-hexahydro-indoloquinolizine-carboxyliques de formule générale XII - dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6 et X^5 un reste acide, à l'état d'antipodes optiques.
- 20 29) Sels de carboxyéthyl-hexahydro-indoloquinolizinium de formule générale XIII - dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6 et X^5 un reste acide -, à l'état d'antipodes optiques.
- 25 30) Dérivés d'esters d'halogénopentanoyl-tryptophanes de formule générale IV - dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6, R^2 un groupe alkyle en C1-C2 ou C4-C6 et X^1 un atome d'halogène, à l'état d'antipodes optiques.
- 30 31) Dérivés d'hexahydro-indoloquinolizinium de formule générale V - dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle en C1-C6, R^2 un groupe alkyle en C1-C2 ou C4-C6 et X^1 un atome d'halogène, à l'état d'antipodes optiques.

- 32) L'ester méthylique du (+)-L-N-(2-éth 1-5-chloro-
pentano 1)-tryptophane.
- 5 33) Le perchlorate de (+)-1-éthyl-6-méthoxycarbonyl-
1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizine-5-ium.
- 34) Le perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-méthoxycarbo-
nyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium.
- 10 35) Le perchlorate de (+)-14-hydroxy-5-isopropoxycar-
bonyl-3-déshydro-E-homo-éburnane-4-ium.
- 36) Le (+)-5-méthoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburnane
(3 bêta, 16 alpha).
- 15 37) Le (+)-5-isopropoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-éburna-
ne (3 bêta, 16 alpha).
- 38) Le perchlorate de (+)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carbo-
20 xyéthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]-
quinolizine-5-ium.
- 39) Le perchlorate de (-)-1 alpha-éthyl-1 bêta-carbo-
xyéthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizi-
ne-5-ium.
- 25