



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 126 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 461/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑫① Gesuchsnummer: 9582/80

⑫② Anmeldungsdatum: 24.12.1980

⑫③ Priorität(en): 28.12.1979 HU RI 738

⑫④ Patent erteilt: 31.10.1985

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1985

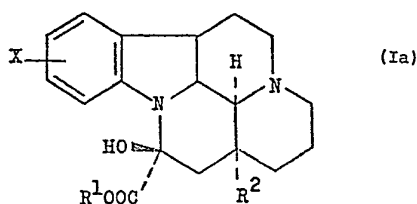
⑦③ Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X
(HU)

⑦② Erfinder:
Szantay, Csaba, Dr., Budapest (HU)
Szabo, Lajos, Dr., Budapest (HU)
Kalaus, György, Dr., Budapest (HU)
Keve, Tibor, Dr., Budapest (HU)
Dancsi, Lajos, Budapest (HU)
Drexler, Ferenc, Budapest (HU)
Bölcskei, Hedvig, Dr., Budapest (HU)

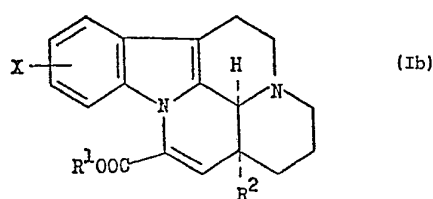
⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Halogen-vincaminsäure- und -apovincaminsäure-ester-derivaten.**

⑤⑦ Halogenvincaminsäure- und -apovincaminsäureester-
derivate der Formeln



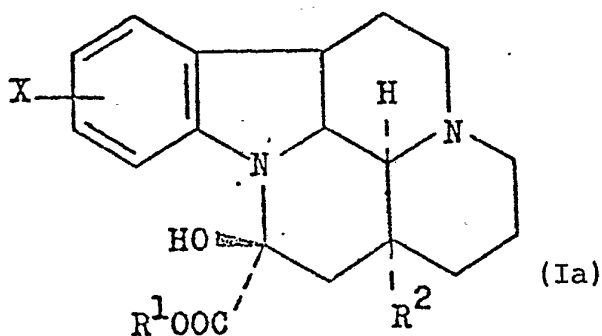
und



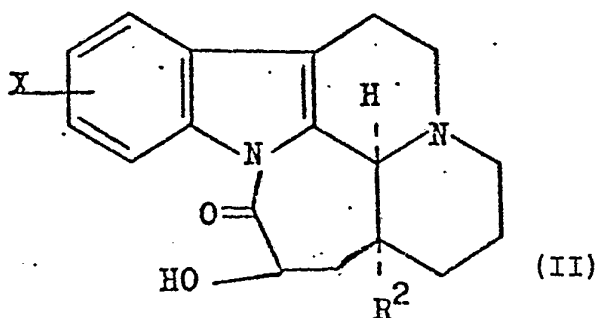
worin R¹ und R² Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und
X Halogen bedeuten, werden gemäss den in den Patent-
ansprüchen definierten Verfahren hergestellt.

PATENTANSPRÜCHE

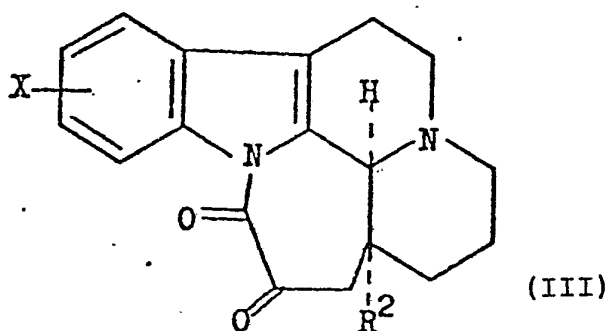
1. Verfahren zur Herstellung von Halogenvincaminsäure-ester-derivaten der allgemeinen Formel Ia



worin R^1 und R^2 für Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen stehen und X Halogen bedeutet und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II



worin R^2 und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III

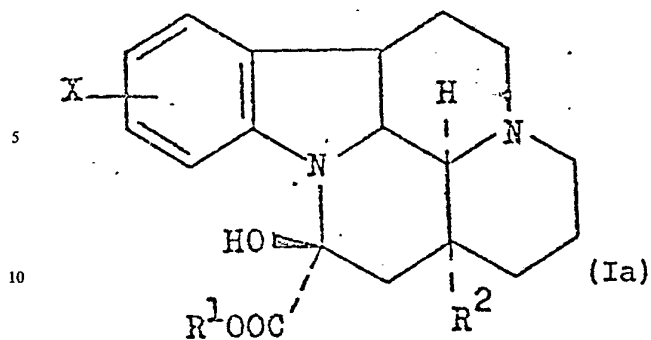


worin R^2 und X weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

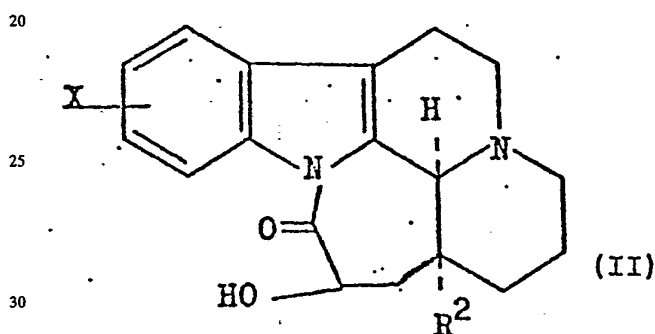


worin R^1 weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

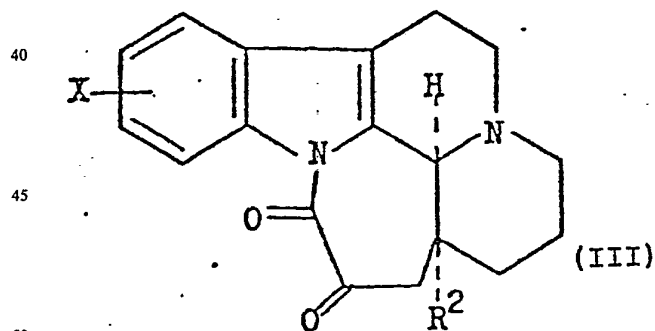
2. Verfahren zur Herstellung von Halogenvincaminsäure-ester-derivaten der allgemeinen Formel Ia



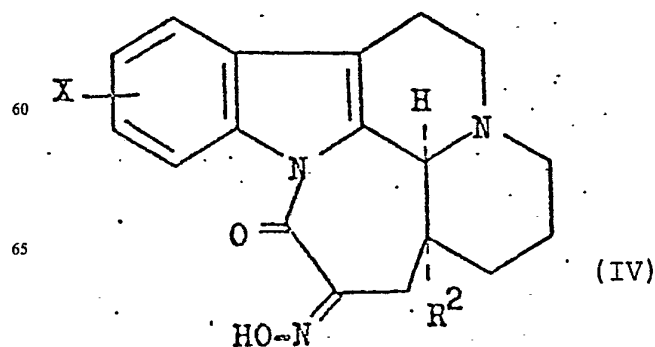
worin R^1 und R^2 für Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen stehen und X Halogen bedeutet und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II



worin R^2 und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III



worin X und R^2 weiter oben definiert sind, mit Hydroxylamin oder einem Salz davon umgesetzt und das erhaltene Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel IV

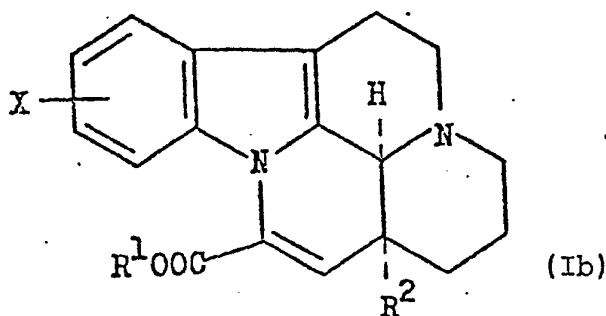


worin X und R² weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

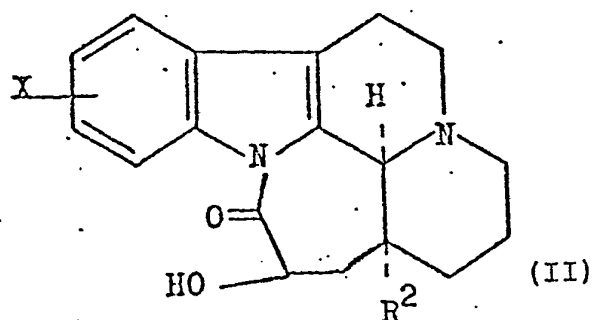


worin R¹ weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

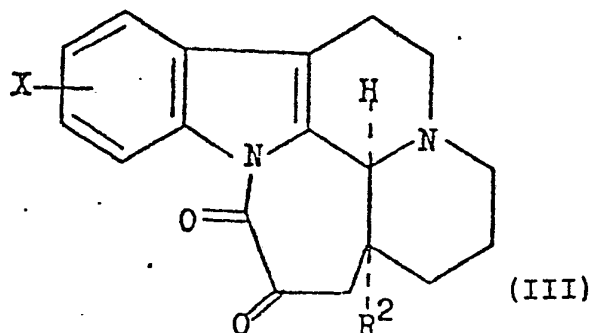
3. Verfahren zur Herstellung von Halogen-apovincaminsäure-ester-derivaten der allgemeinen Formel Ib



worin R¹ und R² für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen stehen und X Halogen bedeutet und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II



worin R² und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III



worin R² und X weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

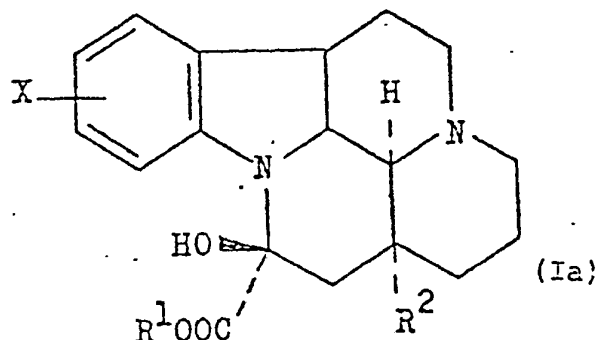


worin R¹ weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umgesetzt, das gebildete Halogen-vincaminsäure-ester-derivat der allgemeinen Formel Ia

5

10

15



worin X, R¹ und R² weiter oben definiert sind, hydrolysiert und das erhaltene Halogenvincaminsäure-derivat der allgemeinen Formel V

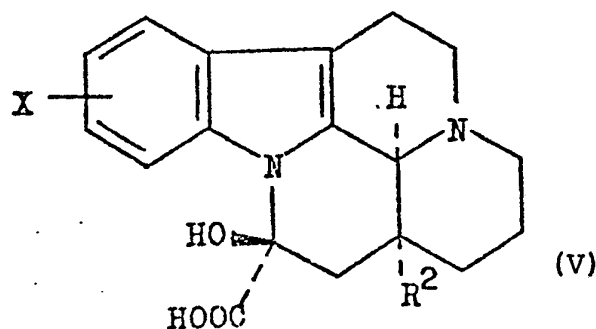
20

25

30

35

40



worin X und R² weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



worin R¹ weiter oben definiert ist, in Gegenwart einer dehydratisierend wirkenden konzentrierten Säure umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

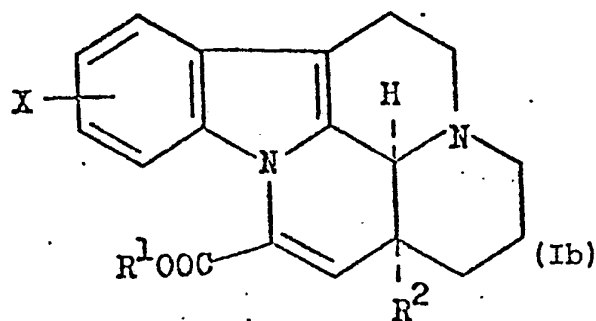
45

4. Verfahren zur Herstellung von Halogen-apovincaminsäure-ester-derivaten der allgemeinen Formel Ib

50

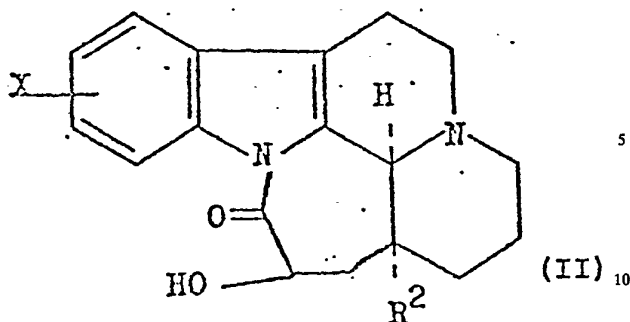
55

60

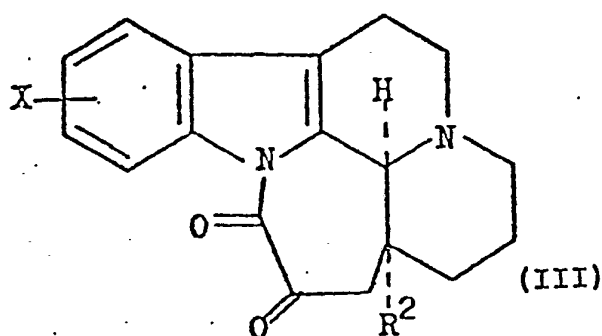


worin R¹ und R² für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen stehen und X Halogen bedeutet und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II

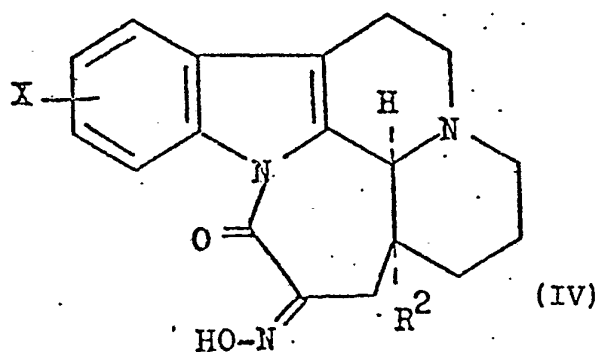
65



worin R^2 und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III



worin X und R^2 weiter oben definiert sind, mit Hydroxylamin oder einem Salz davon umgesetzt und das erhaltene Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel IV

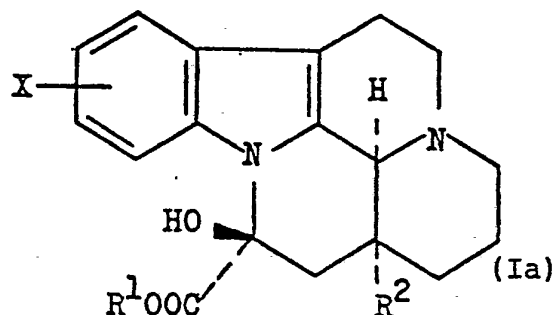


worin X und R^2 weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

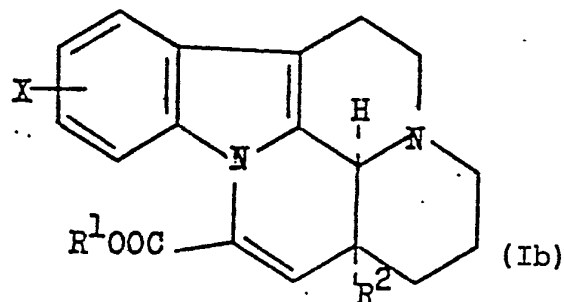


worin R^1 weiter oben definiert ist, in Gegenwart einer dehydratisierend wirkenden konzentrierten Säure umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

5. Verfahren zur Herstellung optisch reinen Verbindungen der Formeln



und



25 worin R^1 und R^2 für Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und X für Halogen stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach den Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 eine Verbindung der Formel (Ia) bzw. (Ib) herstellt, und diese, wenn sie als Isomerengemische vorliegen, in die optisch reinen Verbindungen auftrennt.

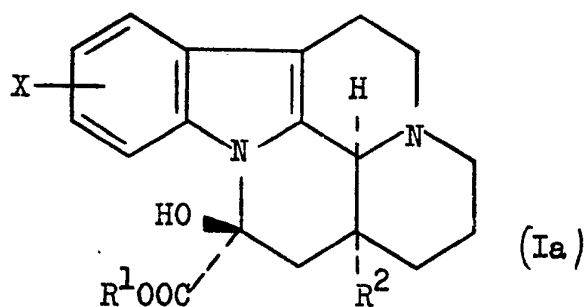
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Oxydation des halogenierten Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivatives der allgemeinen Formel II aktives Mangandioxyd als Oxydationsmittel verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion des halogenierten Dioxo-E-homo-eburnan-derivatives der allgemeinen Formel III und des Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivatives der allgemeinen Formel IV mit dem Alkohol der allgemeinen Formel R^1OH und mit einem Alkalimetall-tert.alkoholat als alkalisches Mittel durchführt.

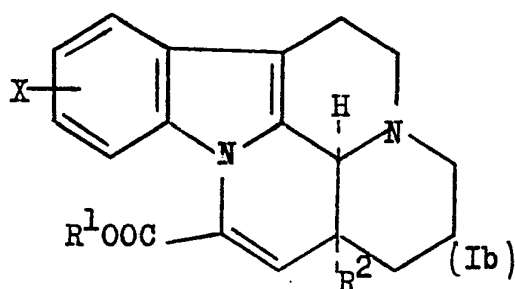
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse der Halogenvincaminsäure-ester-derivate der allgemeinen Formel Ia mit einer Lösung von einer anorganischen Base, bevorzugt Alkalimetallhydroxyd in einem Alkanol mit 1-6 Kohlenstoffatomen, durchführt.

9. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion der Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivate der allgemeinen Formel IV und der Halogen-vincaminsäure-derivate der allgemeinen Formel V mit einem Alkohol der allgemeinen Formel R^1-OH und mit konzentrierter wässriger Schwefelsäure-Lösung als dehydratisierend wirkende konzentrierte Säure durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verfahren zur Herstellung von Halogen-vincaminsäure- und -apovincaminsäure-ester-derivaten der allgemeinen Formel



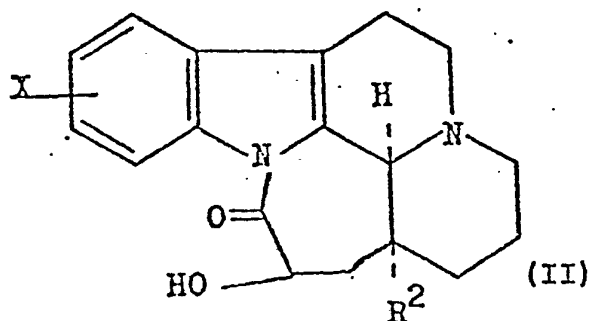
und



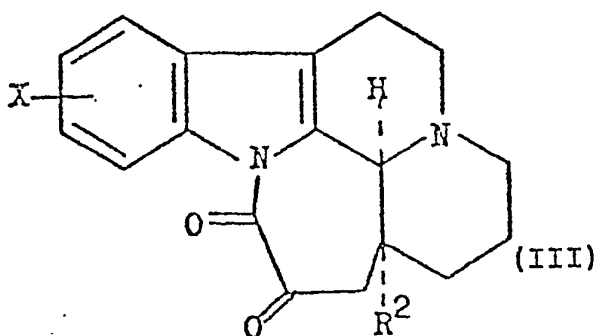
worin R¹ und R² für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen und X für Halogen stehen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel Ia und Ib können durch Umsetzung mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden.

Das erste Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II



worin R² und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III

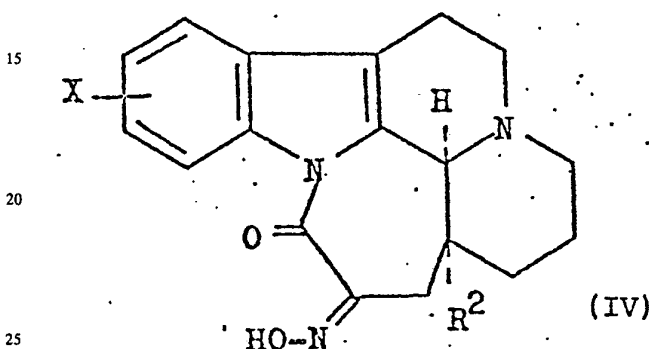


worin R² und X weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

R¹-OH

worin R¹ weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umsetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

Beim zweiten erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia, stellt man auf die gleiche Weise, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel III her. Diese werden aber mit Hydroxylamin oder einem Salz davon umgesetzt und das erhaltene Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel

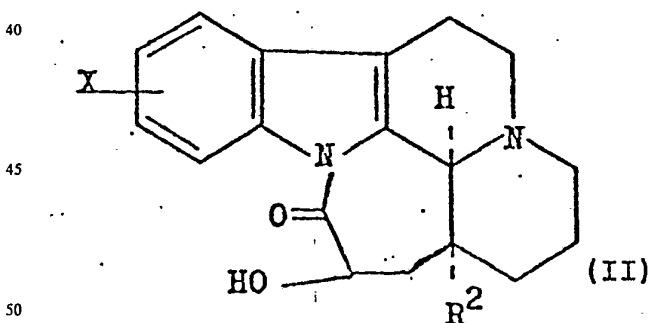


worin X und R² weiter oben definiert sind oder ein Säureadditionssalz davon, wird anschliessend dem Alkohol der allgemeinen Formel

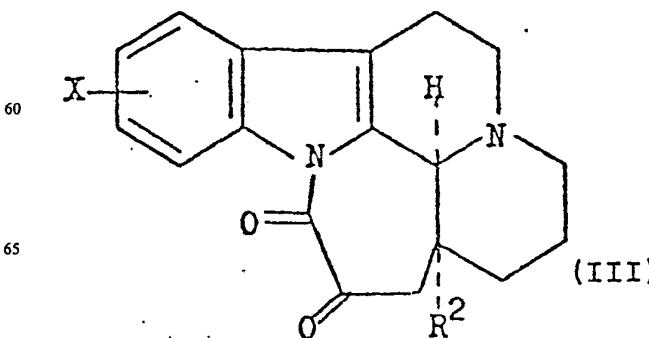
R¹-OH

worin R¹ weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umsetzt.

Das erste neue Verfahren zur Herstellung der weiter oben definierten Verbindungen der Formel Ib ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein halogeniertes Hydroxy-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel II



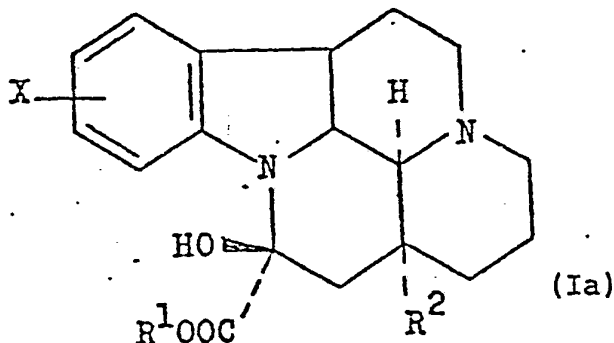
worin R² und X weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, mit einem Oxydationsmittel behandelt, das erhaltene halogenierte Dioxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel III



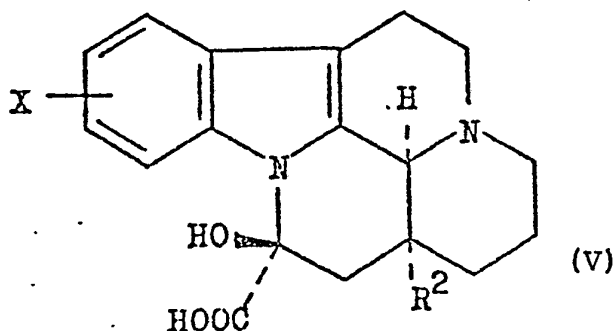
worin R^2 und X weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



worin R^1 weiter oben definiert ist, in Gegenwart eines alkalischen Mittels umgesetzt, das gebildete Halogen-vincaminsäureester-derivat der allgemeinen Formel Ia



worin X, R^1 und R^2 weiter oben definiert sind, hydrolysiert und das erhaltene Halogenvincaminsäure-derivat der allgemeinen Formel V



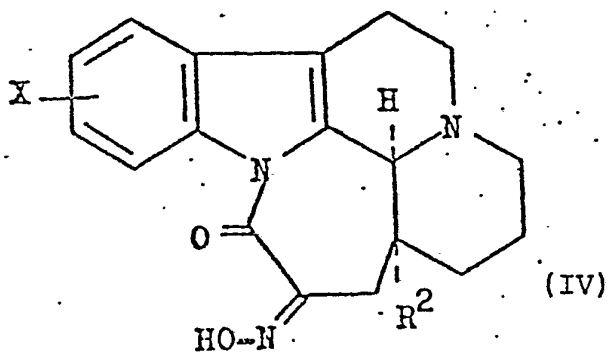
worin X und R^2 weiter oben definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



worin R^1 weiter oben definiert ist, in Gegenwart einer dehydratisierend wirkenden konzentrierten Säure umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls mit einer für die Bildung eines pharmakologisch verträglichen Salzes geeigneten Säure behandelt.

Beim zweiten erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib führt man ebenfalls, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel III über.

Diese werden dann mit Hydroxylamin oder einem Salz davon umgesetzt und das erhaltene Hydroxyimino-oxo-E-homo-eburnan-derivat der allgemeinen Formel IV



worin X und R^2 weiter oben definiert sind, oder ein Säureadditionssalz davon, wird mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



worin R^1 weiter oben definiert ist, in Gegenwart einer dehydratisierend wirkenden konzentrierten Säure umgesetzt.

Ein weiteres Verfahren bezieht sich auf die Auftrennung von erhaltenen Verbindungen der Formeln Ia bzw. Ib, die als Isomerengemische vorliegen, in die entsprechenden optisch reinen Verbindungen.

In den Formeln Ia und Ib stehen R^1 und R^2 für gradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen, z.B. für Methyl, Äthyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, n-Hexyl oder iso-Hexyl.

In den Formeln Ia und Ib bedeutet Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Der Substituent X in den Formeln Ia und Ib kann an beliebige Kohlenstoffatome des Benzolrings gebunden sein; durch die erfindungsgemässen Verfahren werden vorzugsweise 9, 10- und 11-Halogen-vincaminsäure-ester-derivate hergestellt.

Die bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel Ia zeigen eine wertvolle pharmakologische Wirkung, sie sind geeignet für die Behandlung solcher abnormalen Benehmen, wie sie im Alter durch die Schädigung und Verkalkung der Hirnadern hervorgerufen werden, für Behandlung von Bewusstseinsstörungen, die durch Schädelverletzung verursacht wurden sowie für die Stimulierung der mentalen Leistungsfähigkeit und Geistesfrische.

Ein Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia ist aus DE-PS 2 458 164 bekannt. Gemäss der Patentschrift wird ein Gemisch von 11-Halogen-vincamin und 11-Halogen-apovincamin durch die saure Spaltung des 3-(1-Äthyl-10-halogen-octahydro-indolo-chinolizin-1-yl)-2-methoxypropensäure-methylesters hergestellt. Am Ende der Reaktion muss 11-Halogen-vincamin noch aus dem Gemisch isoliert werden. Der Ausgangsstoff wird aus dem entsprechenden Halogentriptamin und Äthyl-[3-(p-toluol-sulfonyloxy)prop-1-yl]-malonaldehydsäure-ester-diacetal durch eine fünfstufige Synthese über komplizierte Zwischenprodukte hergestellt. Gemäss der zitierten Patentschrift wird z.B. 11-Brom-vincamin durch die Bromierung des ebenfalls pharmakologisch wertvollen Vincamins erhalten, in der Beschreibung ist keine Ausbeute angegeben aber gemäss unseren Versuchen ist die Ausbeute nicht genügend, nämlich nur 35%.

Auch die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib weisen eine wertvolle pharmakologische Wirkung auf: eine anti-hypoxämische und das Hirn schützende (brain protective) Wirkung.

Diejenigen der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin in der Formel R^2 jeweils für Äthyl, X jeweils für Brom steht, bzw. wenn X ein Bromatom bedeutet das in der 10 oder 11-Stellung des Ringes gebunden ist, R^1 für Äthyl oder n-Butyl steht und wenn X ein Bromatom bedeutet und an der 9-Stellung des Ringes gebunden ist, und R^1 für n-Butyl steht, sind bekannt, alle anderen Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind neu.

Die Herstellung der bekannten Verbindungen ist in der europäischen Patentanmeldung Nr. 1940. beschrieben. Gemäss der Beschreibung wird der entsprechende Vincaminsäure-ester bromiert und damit ein Gemisch der 9-, 10- und 11-Bromvincaminsäure-ester erhalten. Nachfolgend werden die einzelnen Isomeren aus dem Isomergemisch isoliert und das Wasser mit Ameisensäure entfernt. Keine Ausbeutean-

gaben sind mitgeteilt. Von betrieblichem Standpunkt aus zeigt das Verfahren wesentliche Nachteile. Bei der Bromierung erhält man kein einheitliches Produkt, sondern ein Isomergemisch. Das Isomergemisch muss noch sämtlichen Trennungsstufen unterworfen werden. Daher ist die Ausbeute der einzelnen Isomere offensichtlich viel niedriger, als wenn nur ein Isomer entsteht. Auch bei dem Wasserentziehen mit Ameisensäure bedeutet die Trennung des Produktes aus dem Reaktionsgemisch zusätzliche Schwierigkeiten.

Gemäss den erfindungsgemässen Verfahren können die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia und Ib aus einfach herstellbaren Ausgangsstoffen, durch einfache Zwischenprodukte sowie durch zwei einfach durchführbare Synthesestufen in guter Ausbeute und in reinem Zustand hergestellt werden.

Auch die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind pharmakologisch aktiv, sie weisen eine gefässerweiternde Wirkung auf und können einfach in guter Ausbeute hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II – worin X an der 9- oder 11-Stellung des Ringsystems gebunden ist, können durch die unmittelbare Halogenierung des entsprechenden unsubstituierten 14-Oxo-15-hydroxy-E-homo-eburnan-derivates erhalten werden (Ungarische Patentanmeldung RI-721).

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II – worin X an der 10-Stellung des Ringsystems gebunden ist, können durch die alkalische Behandlung des entsprechenden 9-Halogen-1-(2-hydroxy-2-alkoxycarbonyl-äthyl)-octahydro-indolo(2,3-a)chinolizins gewonnen werden. (Ungarische Patentanmeldung Nr. RI-723).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können mit allen Oxydationsmitteln oxydiert werden, mit denen die 15-Hydroxygruppe in eine Oxogruppe überführt werden kann ohne an anderen Stellen des Moleküls unerwünschte Veränderungen hervorzurufen. Als geeignete Oxydationsmittel sollen Mangandioxyd, auf Celit niedergeschlagenes Silbercarbonat oder Chromtrioxyd usw. erwähnt werden.

Bevorzugt verwendet man bei der Oxydation der Verbindungen der allgemeinen Formel II ein auf einen in der Reaktion inaktiven, grossflächigen Träger, z.B. Celit, niederschlagendes aktives Oxydationsmittel, bevorzugt aktives Mangandioxyd (Tetrahydron 33, 1803 [1979]).

Das Mangandioxyd wird bevorzugt in einer 8–12fachen, besonders 10fachen Menge – auf den Ausgangsstoff berechnet – eingesetzt.

Die Oxydation der Verbindungen der allgemeinen Formel II wird vorzugsweise in einem in der Reaktion nicht teilnehmenden, also inerten aprotischen, apolaren organischen Lösungsmittel vorgenommen. Als solche Lösungsmittel kommen gegebenenfalls durch Halogen substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol, Xylol usw., cyclische Äther, z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran usw. in Frage.

Die Oxydation wird gewöhnlich bei 20–50, bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

Bei der Umsetzung der durch die Oxydation erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Hydroxylamin wird das Hydroxylamin bevorzugt in Form seines Salzes wie ein Halogenwasserstoffsalt, z.B. das HCl-Salt, eingesetzt. Die Reaktion wird zweckmässig mit einem 3–5fachen Überschuss des Hydroxylamins vorgenommen.

Die mit Hydroxylamin durchgeführte Oximbildung wird bevorzugt in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Da während der Reaktion nicht nur Wasser gebildet wird sondern auch eine Säure freigesetzt wird, wird zum Reaktionsgemisch zweckmässig auch ein Säurebinde-

mittel gegeben. Als Säurebindemittel kommen z.B. Trialkylamine, wie Triäthylamin, in Frage. Man kann aber auch ein solches Lösungsmittel verwenden, das infolge seiner basischen Eigenschaften die gebildete Säure binden kann. Als solches Lösungsmittel kann z.B. Pyridin eingesetzt werden.

Die Umsetzung mit Hydroxylamin wird gewöhnlich bei etwas erhöhter Temperatur bei 80–110 °C durchgeführt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV werden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel R^1-OH – worin R^1 der Estergruppe entspricht, die in das Molekül einzuführen ist – in Gegenwart eines alkalischen Mittels, vorzugsweise ein Alkalimetall-tert.alkoholat wie z.B. Lithium-, Kalium- oder Natrium-tert. Butylat, umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia werden bevorzugt mit einer anorganischen Base, z.B. einem Alkalihydroxyd, wie z.B. Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, in einer Lösung eines Alkanols mit 1–6 Kohlenstoffatomen hydrolysiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV oder V werden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel R^1OH – worin R^1 der Estergruppe entspricht, die in das Molekül einzuführen ist – in Gegenwart einer dehydrierend wirkenden konzentrierten Säure, wie einer anorganischen Säure, z.B. konz. Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, usw. oder wasserfreier Oxalsäure usw., umgesetzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in einer beliebigen Phase des Verfahrens sowie des Endproduktes kann durch literaturbekannte Methoden durchgeführt werden, die von den Ausgangsstoffen, von dem Endprodukt, dem Lösungsmittel usw. abhängen, so z.B., falls sich bei Beendigung der Reaktion das Produkt ausscheidet, kann der Niederschlag durch Filtration abgetrennt werden, falls aber das Produkt in Lösung bleibt, so kann das Produkt vorzugsweise im Vacuum eingeeengt werden. Der trockene Rückstand wird dann gewöhnlich aus einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel kristallisiert. Das Lösungsmittel wählt man nach den Lösungs- und Kristallisierungseigenschaften des zu kristallisierenden Stoffes aus. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man auch so vorgehen, dass man das Produkt aus dem Gemisch mit einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, Dichloräthan usw., extrahiert, die organische Lösungsmittellösung trocknet und eindampft, und den Rückstand erwünschtenfalls kristallisiert. Das gewünschte Produkt kann aus dem Reaktionsgemisch mit einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. mit Äther, niedergeschlagen und der ausgeschiedene Stoff durch Filtration getrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib können mit entsprechenden Säuren umgesetzt werden und so erhält man die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Zur Salzbildung werden z.B. die folgenden Säuren eingesetzt: anorganische Säuren, z.B. Halogenwasserstoffe wie Salzsäure oder Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perhalogensäuren, z.B. Perchlorsäure usw. organische Säuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salizylsäure, Milchsäure, Zimtsäure, Benzoesäure, Phenylelessigsäure, p-Aminobenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminosalizylsäure, usw. Alkyl-sulfonsäuren, wie z.B. Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure usw., cycloaliphatische Sulfonsäuren, wie z.B. Cyclohexylsulfonsäure, Arylsulfonsäuren, wie z.B. t-Toluol-sulfonsäure, Naphthylsulfonsäure, Sulfanylsäure usw., Aminosäuren z.B. Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetyl-asparaginsäure, N-Acetyl-glutarsäure usw.

Die Salzbildung wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel z. B. einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen vorgenommen, indem man die racemische oder optisch aktiven Verbindungen der Formel Ia oder Ib in dem obigen Lösungsmittel auflöst, und die entsprechende Säure oder die Säure in das genannte Lösungsmittel solange gibt, bis das Gemisch schwach sauer wird (bis pH = 5–6). Das ausgeschiedene Säureadditionssalz kann aus dem Gemisch durch eine einfache Methode z. B. Filtration, abgetrennt werden.

Die als Isomerengemisch vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib können durch bekannte Methoden in die optisch reinen Verbindungen getrennt werden. Als Ausgangsstoffe können aber auch optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II eingesetzt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib bzw. deren Racemate oder Säureadditionssalze können erwünschtenfalls weiteren Reinigungsverfahren, z. B. einer Umkristallisierung, unterworfen werden. Die zur Umkristallisierung zu verwendenden Lösungsmittel werden durch die Lösungs- und Kristallisierungseigenschaften des zu kristallisierenden Stoffes bestimmt. Man kann aliphatische Alkanole mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Acetonitril usw. verwenden.

Gemäss der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib in gut identifizierbarer Form hergestellt werden. Die IR-Spektren und die Massenspektrum-Werte weisen eindeutig die Struktur der Verbindungen nach.

Die weiteren Einzelheiten unserer Erfindung sind den Beispielen zu entnehmen:

Beispiel 1

9-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 0,25 g (0,62 mMol) 9-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-eburnan(3a,17a) in 10 ml absolutem Dichlormethan gibt man 2,0 g aktives Mangandioxyd (Merck) und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Der feste Teil der Suspension wird filtriert und dreimal mit 3 ml absolutem Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird mit der Waschflüssigkeit vereinigt und im Vacuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 3 ml Äther kristallisiert. Man erhält 0,13 g kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 52,3%

Schmelzpunkt: 135–137 °C.

Empirische Formel: $C_{20}H_{21}N_2O_2Br$ (Mol.gewicht: 401,31).

IR Spektrum (KBr): $[v_{\max} 1730 \text{ cm}^{-1} (>C=O); 1695 \text{ cm}^{-1} (\text{amid-CO})]$.

Massenspektrum: (m/e): [402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 357, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140].

Beispiel 2

9-Brom-vincamin

Man löst 0,12 g (0,3 mMol) 9-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a) bei 40 °C in 5 ml absolutem Methanol und man gibt zur Lösung 10 mg Kalium-tert.butylat und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Eisessig auf pH = 7 neutralisiert und im Vacuum eingeeengt. Zum Rückstand gibt man 15 ml 5%-ige wässrige Natriumbicarbonatlösung und das Gemisch wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die getrennten und vereinigten organischen Phasen werden mit festem wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vacuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird aus 2 ml Methanol kristallisiert.

Man erhält 0,074 g weisses, kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 57,1%

Schmelzpunkt: 210–211 °C

Empirische Formel: $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$ (Mol.gewicht: 433,35)

IR Spektrum (KBr): $[v_{\max} 1740 \text{ cm}^{-1} (>C=O)]$

Massenspektrum: (m/e): [434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115].

Beispiel 3

(+)-9-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 0,65 g (1,36 mMol) (+)-9-Brom-14-oxo-13-hydroxy-E-homo-eburnan(3a,17a) in 40 ml absolutem Dichlormethan gibt man 4,9 g aktives Mangandioxyd (Merck) und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Der feste Teil der Suspension wird filtriert, dreimal mit 5 ml wasserfreiem Dichlormethan gewaschen und das vereinigte Filtrat wird im Vacuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird aus 5 ml Äther kristallisiert.

Man erhält 0,324 g kristallines Produkt.

Ausbeute: 59,1%

Schmelzpunkt: 64–65 °C.

Empirische Formel: $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (Mol.gewicht: 401,31)

IR Spektrum (KBr): $[v_{\max} 1725 \text{ cm}^{-1} (>C=O); 1695 \text{ cm}^{-1} (\text{amid-C=O})]$

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = +71,4^\circ$ (c = 1, in Dichlormethan)

Beispiel 4

(+)-9-Brom-vincamin-hydrochlorid

Man löst 0,33 g (0,82 mMol) (+)-9-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a) in 15 ml absolutem Methanol und man gibt zur Lösung 30 mg Kalium-tert.butylat und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Eisessig auf pH = 7 neutralisiert und im Vacuum eingeeengt. Zum Rückstand gibt man 45 ml 5%-ige wässrige Natriumbicarbonatlösung und die basische Lösung wird mit 15, 10 und 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die getrennten und die vereinigten organischen Phasen werden mit festem wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vacuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird aus 10 ml mit Salzsäuregas gesättigtem Methanol kristallisiert.

Man erhält 0,21 g weisses, kristallines Produkt.

Ausbeute: 54,4%

Schmelzpunkt: 223–225 °C.

Empirische Formel: $C_{21}H_{26}BrClN_2O_3$ (Molekulargewicht: 469,82)

IR Spektrum (KBr): $[v_{\max} 1735 \text{ cm}^{-1} (>C=O)]$.

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = +14,8^\circ$ [c = 1,52 Titelbase in Chloroform].

Beispiel 5

10-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 0,25 g (0,62 mMol) 10-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-eburnan(3a,17a) in 15 ml absolutem Dichlormethan gibt man 2,0 g aktives Mangandioxyd (Merck) oder auf 4,1 g Celit-Träger niedergeschlagenes aktives Mangandioxyd und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 7 Stunden gerührt. Der feste Teil in der Suspension wird abfiltriert, mit 10 ml absolutem Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate werden im Vacuum eingeeengt. Der feste Rückstand wird aus 5 ml Äther kristallisiert.

Man erhält 0,15 g kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 60,3%

Schmelzpunkt: 172–173 °C.

Empirische Formel: $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$ (Mol.gewicht: 401,31).

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1705 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$); 1675 cm^{-1} (amid-CO)]

Massenspektrum: (m/e): [402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 357, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140].

Aus dem Filtrat kann 5% 10-Brom-vincamin(3a,16a) abgetrennt werden.

Beispiel 6 10-Brom-vincamin

Man löst 0,20 g (0,5 mMol) 10-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a) in 10 ml absolutem Methanol bei 40 °C und man gibt zur Lösung 10 mg Kalium-tert.butylat und die Lösung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit Eisessig auf pH = 7 neutralisiert und im Vacuum eingengt. Zum festen Rückstand gibt man 15 ml 5%-ige wässrige Natriumbicarbonat-Lösung und die basische Lösung wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die getrennten und vereinigten organischen Phasen werden mit wasserfreiem festem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vacuum eingengt. Der Rückstand wird aus 5 ml Methanol kristallisiert.

Man erhält 0,15 g weisses, kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 69,5%

Schmelzpunkt: 221–222 °C.

Analysis: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (Mol.gewicht: 433,35)
berechnet: C 58,20%, H 5,81%, N 6,46%;
gefunden: C 58,15%, H 5,76%, N 6,36%.

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1750 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$)]
NMR Spektrum: (in Deuteriochloroform) δ : 0,88 (t. 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); δ : 3,77 (s. 3H, $\text{CH}_3\text{-O-C}$);



δ : 6,81–7,69 (m, 3H, aromatisch H).

Massenspektrum (m/e): [434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115].

Beispiel 7

11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 0,75 g (1,86 mMol) 11-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-eburnan(3a,17a) in 20 ml absolutem Dichlormethan gibt man 6,0 g aktives Mangandioxyd (Merck) und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Der feste Teil der Suspension wird abfiltriert, mit 10 ml absolutem Dichlormethan gewaschen und das vereinigte Filtrat wird im Vacuum eingengt. Der ölige Rückstand wird aus 10 ml Äther kristallisiert.

Man erhält 0,484 g kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 64,9%

Schmelzpunkt: 171–172 °C.

Empirische Formel: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ (Mol.gewicht: 401,31).

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1725 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$); 1685 cm^{-1} (amid-CO)].

Massenspektrum: (m/e): [402, 401, 400, 399, 387, 385, 375, 373, 371, 359, 357, 346, 344, 331, 329, 317, 315, 277, 275, 180, 167, 153, 140].

Beispiel 8

11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 100 mg (0,25 mMol) 11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan in 0,5 ml absolutem Pyridin gibt man 100 mg (1,42 mMol) wasserfreies Hydroxylaminchlorhydrat und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird auf

2 ml Eiswasser gegossen und mit konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxyd-Lösung bis pH = 9 alkalisiert.

Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet und aus 2 ml Dichlormethan kristallisiert.

Man erhält 72 mg kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 69%.

Schmelzpunkt: 140–145 °C.

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 3320 cm^{-1} ($-\text{OH}$); 1682 cm^{-1} (amid-CO); 1630 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{N}-$)].

10 10 mg der 72 mg Base werden in 1 ml Methanol gelöst und man stellt den pH-Wert der Lösung mit Methanol in Salzsäure auf 5 ein. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit 1 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 10 mg des Hydrochloridsalzes des Titelproduktes. Schmelzpunkt: 257 °C.

Beispiel 9

11-Brom-vincamin

20 0,11 g (0,27 mMol) 11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a) werden bei 40 °C in 5 ml absolutem Methanol gelöst, man gibt zur Lösung 10 mg Kalium-tert.butylat und man lässt das Gemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden stehen. Das Reaktionsgemisch wird mit Eisessig auf pH = 7 neutralisiert, und im Vacuum eingengt. Zum Rückstand gibt man 15 ml 5%-ige wässrige Natriumbicarbonat-Lösung und die alkalische Lösung wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die getrennten und vereinigten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird im Vacuum eingengt. Der feste Rückstand wird aus 2 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 61,5 mg kristallines weisses Titelprodukt.

Ausbeute: 51,8%.

Schmelzpunkt: 215–217 °C.

35 Empirische Formel: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ (Mol.gewicht: 433,35).

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1735 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$)]

Massenspektrum: (m/e): [434, 432, 419, 417, 375, 373, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115].

Beispiel 10

(+)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a)

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,48 mMol) (+)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxy-E-homo-eburnan(3a,17a) in 70 ml absolutem Dichlormethan gibt man 9,0 g aktives Mangandioxyd (Merck) und das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden gerührt. Der unlösliche Teil der Suspension wird abfiltriert, dreimal mit 10 ml absolutem Dichlormethan gewaschen und das vereinigte Filtrat wird im Vacuum getrocknet. Der Rückstand wird aus 5 ml Äther kristallisiert.

Man erhält 0,65 g kristallines Titelprodukt.

Ausbeute: 65,3%.

Schmelzpunkt: 151–153 °C.

Empirische Formel: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (Mol.gewicht: 401,31)

IR Spektrum: (KBr): [ν_{\max} 1715 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$); 1685 cm^{-1} (amid $>\text{C}=\text{O}$)].

Optische Aktivität: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45,0^\circ$ ($c = 1$, in Dichlormethan).

Beispiel 11

(+)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan(3a,17a)

65 Zu einer Lösung von 100 mg (0,25 mMol) (+)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan(3a,17a) in 0,5 ml absolutem Pyridin gibt man 100 mg (1,42 mMol) wasserfreies Hydroxylaminhydrochlorid und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Pyridin-

Lösung wird auf 2 ml Eiswasser gegossen und mit einer konzentrierten wässrigen Ammoniumhydroxyd-Lösung auf pH = 9 alkalisiert. Das ausgeschiedene amorphe Produkt wird filtriert, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Das getrocknete feste Produkt wird durch Dünnschichtchromatographie gereinigt. Als Laufmittel wird ein 14:3 Gemisch aus Benzol und Methanol verwendet, (Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ Platte einer Schichtdicke von 20 cm × 1,5 mm). Das Gemisch wird mit einem 20:3 Gemisch aus Dichlormethan:Methanol eluiert. Nach der Eluierung erhält man 64 mg eines öligen Titelerzeugnisses.

Das Produkt wird in 1 ml Methanol gelöst und die Lösung wird bei 0 °C mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol bis zum pH = 5 angesäuert. Das ausgeschiedene Salz wird filtriert, mit 1 ml Methanol gewaschen und getrocknet.

Man erhält 60 mg Hydrochlorid des Titelerzeugnisses.

Schmelzpunkt: 235 °C

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 3460 cm⁻¹ (–OH); 1700 cm⁻¹ (amid > C = O); 1622 cm⁻¹ (> C = N–)].

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = +45,6° (in Dimethylformamid).

Beispiel 12

(+)-11-Brom-vincamin

0,33 g (0,82 mMol) (+)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homoburnan-(3 α ,17 α) löst man in 15 ml absolutem Methanol und zur Lösung gibt man 30 mg Kalium-tert.butylat und das Gemisch wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eisessig auf pH = 7 neutralisiert und im Vacuum eingeeengt. Zum festen Rückstand gibt man 45 ml einer 5%-igen wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung und das Gemisch wird mit 15, 10 und 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die getrennten und vereinigten organischen Phasen werden mit festem, wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat wird im Vacuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird aus 3 ml Methanol kristallisiert. Man erhält 0,19 g weisses, kristallines Produkt.

Ausbeute: 53,3%.

Schmelzpunkt: 221–223 °C.

Empirische Formel: C₂₁H₂₅BrN₂O₃ (Mol.gewicht: 433,35)

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1730 cm⁻¹ (> C = O)]

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = +8,4° (c = 1, in Chloroform).

Beispiel 13

(±)-10-Brom-vincamin

Man löst 12 g (26 mMol) (±)-10-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homoburnan(3 α ,17 α) in 240 ml Eisessig und man gibt zur Lösung 24 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 36 g Paraformaldehyd. Das Reaktionsgemisch wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit 3,5 Stunden bei 110 °C erhitzt und auf Eiswasser gegossen. Das Gemisch wird mit einer konzentrierten wässrigen Ammoniumhydroxyd-Lösung auf pH = 9 alkalisiert, das ausgeschiedene (±)-10-Brom-14,15-dioxo-E-homoburnan(13 α ,17 α) wird filtriert, mit Wasser gewaschen und in einem Exsikkator über Phosphor(V)-oxyd getrocknet. Man erhält 8,4 g des Produktes (Schmp: 184 °C) (Zers.), IR(KBr): 1720 cm⁻¹ (CO), 1690 cm⁻¹ (Säureamid CO), das ohne Reinigung weiter verwendet wird. In der nächsten Reaktionsstufe wird das Produkt in 400 ml Dichlormethan gelöst, filtriert, und das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat im Vacuum entfernt. Zum Rückstand gibt man 40 ml der Lösung von 10 g Kalium-tert.butylat in 400 ml absolutem Methanol. Das Gemisch wird auf 40 °C erhitzt und 2 Stunden stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

Man erhält 3,8 g des Titelerzeugnisses.

Ausbeute: 33%.

Schmelzpunkt: 220–221 °C (aus Methanol umkristallisiert).

Beispiel 14

(±)-10-Brom-vincaminsäure

Eine Lösung von 2,5 g (5,77 mMol) des nach Beispiel 13 hergestellten (±)-10-Brom-vincamins und 3,4 g (6,0 mMol) Kaliumhydroxyd in 75 ml Methanol wird 2 Stunden unter Reflux gekocht. Nach Abkühlen wird die Lösung mit Eisessig bis pH = 6 angesäuert und im Kühlschrank kristallisieren gelassen. Die Kristalle werden filtriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,9 g (±)-10-Brom-vincaminsäure in Form eines weissen kristallinen Produktes.

Ausbeute: 78,5%

Schmelzpunkt: 234–236 °C.

Empirische Formel: C₂₀H₂₃BrN₂O₃ (Mol.gewicht: 419,32)

IR-Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1635 cm⁻¹ (> C = O)].

Beispiel 15

(±)-10-Brom-apovincaminsäure-ethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 1,1 g (2,62 mMol) der nach Beispiel 14 hergestellten (±)-10-Brom-vincaminsäure in 40 ml absolutem Äthanol und 3,0 ml konzentrierter wässriger Schwefelsäure wird unter Rückfluss 10 Stunden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch im Vacuum eingeeengt. Zum Rückstand gibt man 100 ml Wasser und die Lösung wird mit einer 40%-igen Natriumhydroxyd-Lösung auf pH = 10 alkalisiert. Die alkalische Lösung wird mit 50, 45 und 30 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Extrakte werden über festem wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat wird im Vacuum eingeeengt. Der feste Rückstand wird in 5 ml Ethanol gelöst und der pH der Lösung mit durch HCl-Gas gesättigtem Äthanol auf 5 eingestellt. Die saure Lösung wird mit 15–20 ml Äther verdünnt, worauf sich Kristalle ausscheiden. Man erhält 0,9 g (±)-10-Brom-apovincaminsäure-äthylester-hydrochlorid in Form eines weissen kristallinen Produktes.

Ausbeute: 73,6%.

Schmelzpunkt: 221–223 °C.

Analyse C₂₂H₂₆BrClN₂O₂ (Mol.gewicht: 465,83)

berechnet: C 56,73%, H 5,63%, N 6,01%;
gefunden: C 56,58%, H 5,49%, N 5,86%.

IR Spektrum (KBr): [ν_{\max} 1725 cm⁻¹ (> C = O); 1625 cm⁻¹; 1605 cm⁻¹ (> C = C<)].

Beispiel 16

(+)-9-Brom-apovincaminsäure-ethylester

Man erhitzt 3,5 g (+)-9-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homoburnan in einem Gemisch von 70 ml wasserfreiem Äthanol und 24,5 ml konzentrierter wässriger Schwefelsäure-Lösung in Stickstoffatmosphäre 6 Stunden bei 90 °C. Das Reaktionsgemisch wird dann durch die Zugabe von einer 25%-igen Ammoniumhydroxyd-Lösung auf pH = 9 alkalisiert. Die basische Lösung wird dreimal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wird nach der Trennung über festem, wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeeengt.

Man erhält 2,5 g des Titelerzeugnisses in Form eines schaumigen festwerdenden Öls.

Ausbeute: 75%.

Schmelzpunkt: 76–78 °C.

Optische Aktivität: [α]_D²⁵ = +148,8° (c = 1, in Dimethylformamid).

Beispiel 17

(+) -11-Brom-apovincaminsäure-ethylester

Man verwendet 3,5 g (+) -11-Brom-14-oxo-15-hydroxy-imino-E-homo-eburnan-hydrochlorid als Ausgangsstoff und man geht wie in Beispiel 16 beschrieben vor.

Man erhält 3,0 g des Titelproduktes in Form eines hellgelben Öls. 3,0 g Öl werden mit 5 ml Äther trituriert und die erhaltenen Kristalle filtriert und getrocknet.

Man erhält 2,1 g des weissen, kristallinen 11-Brom-apovincaminsäure-ethylesters.

Ausbeute: 65%.

Schmelzpunkt: 158–160 °C.

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = +80,2''$ (c = 1, in Dimethylformamid).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65