



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 649 295 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 471/22
C 07 D 461/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑮① Gesuchsnummer: 6457/79

⑮② Anmeldungsdatum: 11.07.1979

⑮③ Priorität(en): 12.07.1978 HU RI 678
12.07.1978 HU RI 676
12.07.1978 HU RI 677

⑮④ Patent erteilt: 15.05.1985

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.05.1985

⑮⑦ Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X
(HU)

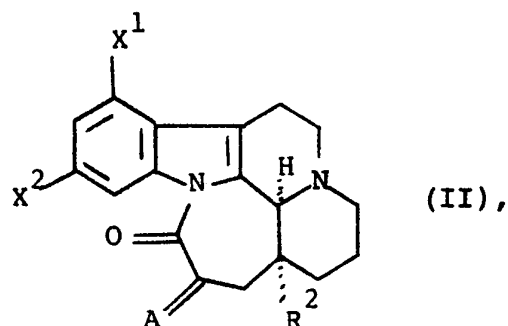
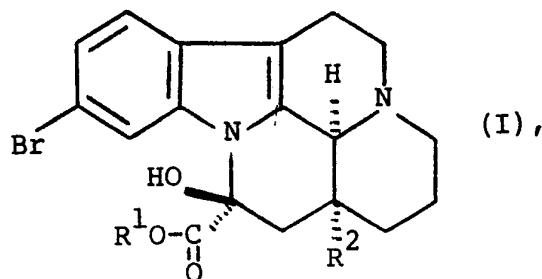
⑮⑦ Erfinder:
Szantay, Csaba, Dr., Budapest XI (HU)
Szabo, Lajos, Dr., Budapest XIII (HU)
Kalaus, György, Dr., Budapest XXII (HU)
Dancsi, Lajos, Budapest XII (HU)
Keve, Tibor, Dr., Budapest XI (HU)
Karpati, Egon, Dr., Budapest XII (HU)
Szporony, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU)

⑮④ Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

⑮④ Optisch aktive oder razemische Brom-E-homo-eburanderivate.

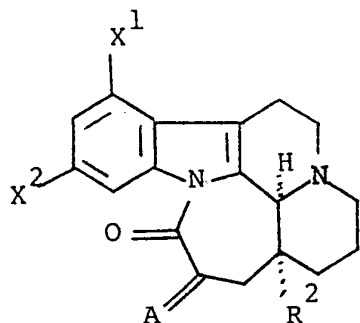
⑮⑦ Die Verbindungen der Formel II weisen eine pharmazeutische Wirkung auf. Die Symbole in der Formel haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Aus 11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburanen können durch Alkalibehandlung 11-Brom-vincaminsäureester der Formel I hergestellt werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Optisch aktive oder racemische Brom-E-homo-eburnanderivate der Formel II



worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, A zwei Wasserstoffatome oder eine Oxo- oder eine Hydroxyiminogruppe, X^1 und X^2 ein Wasserstoffatom oder ein Bromatom bedeuten, wobei die Bedeutung von X^1 und X^2 unterschiedlich ist, wobei, falls A eine Oxo- oder Hydroxyiminogruppe bedeutet, X^1 ein Wasserstoff und X^2 ein Bromatom bedeuten, und Säureadditionssalze davon.

2. ($\pm$)-cis-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan und Säureadditionssalze davon als Verbindungen nach Anspruch 1.

3. ($\pm$)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan-(3 α H,17 α C $_2$ H $_5$) und Säureadditionssalze davon als Verbindungen nach Anspruch 1.

4. 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan und das Hydrochlorid davon als Verbindungen nach Anspruch 1.

5. (+)-3(S),17(S)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan als Verbindung nach Anspruch 1.

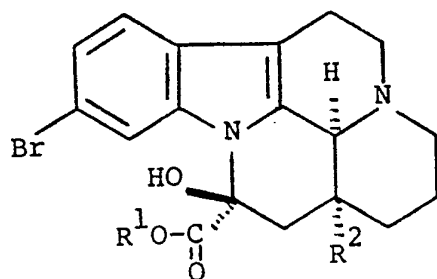
6. 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan als Verbindung nach Anspruch 1.

7. 3(S),17(S)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan als Verbindung nach Anspruch 1.

8. ($\pm$)-cis-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan-(3 α ,17 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

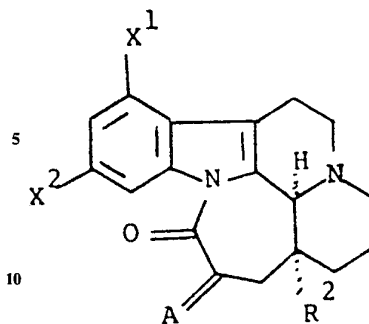
9. ($\pm$)-cis-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan-(3 α ,17 α) als Verbindung nach Anspruch 1.

10. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven oder racemischen 11-Brom-vincaminsäureestern der Formel I



worin R^1 und R^2 , unabhängig voneinander, Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man optisch aktive oder racemische Brom-E-homo-eburnan-derivate der Formel II

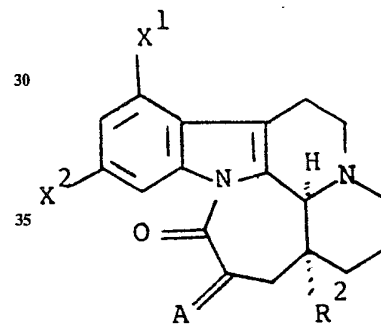
(II),



(II),

worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, A eine Oxo-15 gruppe, X^1 ein Wasserstoffatom und X^2 ein Bromatom bedeuten, oder Säureadditionssalze davon, in einem Alkohol der Formel R^1OH , worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Base behandelt, und gewünschtenfalls das erhaltene 11-Brom-vincaminsäureester der Formel I in ein 20 pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz überführt.

25 Die Erfindung betrifft optisch aktive oder racemische Brom-E-homo-eburnanderivate der Formel II

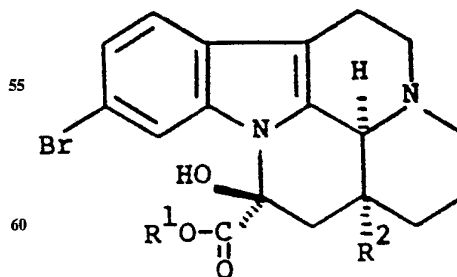


(II),

worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, A zwei Wasserstoffatome oder eine Oxo- oder eine Hydroxyiminogruppe, X^1 und X^2 ein Wasserstoffatom oder ein Bromatom bedeuten, wobei die Bedeutung von X^1 und X^2 unterschiedlich ist, wobei, falls A eine Oxo- oder Hydroxyiminogruppe bedeutet, X^1 ein Wasserstoff und X^2 ein Bromatom bedeuten, und Säureadditionssalze davon.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von racemischen oder optisch aktiven 11-Brom-vincaminsäureestern der Formel I

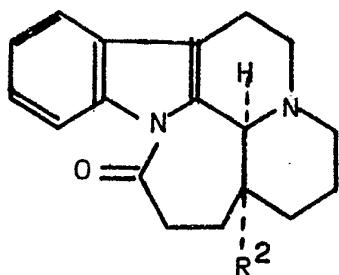
(I),



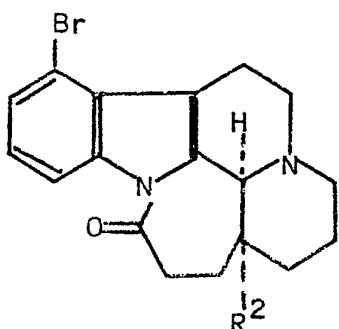
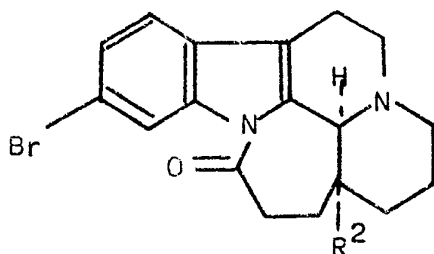
(I),

65 worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen dieser Verbindungen. Die neuen Verbindungen der Formel II können her-

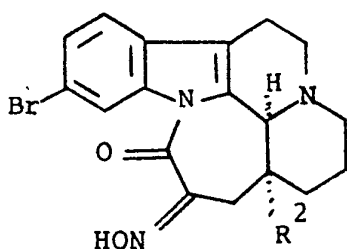
gestellt werden, indem man optisch aktive Homo-eburnanderivate der Formel III



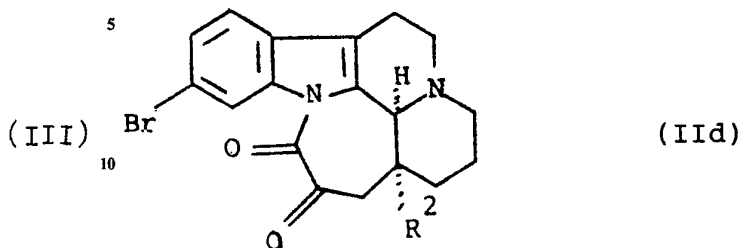
worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, bzw. Salze oder Racemate von solchen Verbindungen mit einem Bromierungsmittel behandelt, und aus dem erhaltenen Gemisch der entsprechenden optisch aktiven 11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnanderivate und 9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnanderivate der Formeln IIa bzw. IIb.



worin R^2 die obige Bedeutung hat, bzw. Salze oder Racemate davon, die 11- und 9-Bromverbindungen von einander trennt, und das erhaltene racemische oder optisch aktive 11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnane der Formel IIa, worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, oder Säureadditionssalze davon, mit einem Nitrosierungsmittel umgesetzt, das erhaltene entsprechende racemische oder optisch aktive 11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan der Formel IIc



worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, oder ein Säureadditionssalz davon, zum racemischen oder optisch aktivem 11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan der Formel II d



15 worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, desoximiert.

Die Verbindung der Formel II d oder ein Säureadditionssalz davon, wird zur Herstellung einer Verbindung der Formel I in einem Alkohol der Formel R^1OH , worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Base behandelt, und gewünschtenfalls das erhaltene 11-Brom-vincaminsäureester der Formel I in ein pharmazeutisch anwendbares Säureadditionssalz übergeführt.

Wird im oben beschriebenen Verfahren eine racemische Verbindung verwendet, so kann zur Herstellung von optisch aktivem Endprodukt der Formel I eine beliebige Verbindung der Formel IIa bis II d, oder das erhaltene Endprodukt der Formel I in die optisch aktiven Isomere zerlegt werden.

In den obigen Formeln können die Alkylgruppen R^1 , R^2 und R^3 gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl- oder Isohexylgruppen, sein.

Die erfindungsgemäss herstellbaren 11-Brom-vincaminsäureester der Formel I haben wertvolle therapeutische Eigenschaften; sie können einerseits zur Behandlung von durch altersbedingte Schädigungen und Sklerosen der cerebralen Blutgefäße verursachten Verhaltensstörungen und andererseits in der Therapie von aus Schädelverletzungen stammenden Bewusstseinsstörungen verwendet werden.

Ein Teil der 11-Brom-vincaminsäureester der Formel I ist aus der deutschen Patentschrift DBP 2 458 164 schon bekannt. Nach dieser Patentschrift werden Gemische von 11-Brom-vincamin und 11-Brom-apovincamin durch die Behandlung von 3-(1-Äthyl-10-brom-octahydroindolochinolizin-1-yl)-2-methoxy-propensäure-methylester mit Säuren hergestellt; nach der Beendigung der Reaktion muss aus dem Reaktionsgemisch das 11-Brom-vincamin noch abgetrennt werden. Der Ausgangsstoff dieses Verfahrens wird aus dem entsprechenden Brom-tryptamin und aus Äthyl-[3-(p-toluolsulfonyloxy)-prop-1-yl]-malonaldehydsäureester-diacetal in fünf Reaktionsschritten, über komplizierte Zwischenprodukte hergestellt. Es wurde in der zitierten Patentschrift auch ein Verfahren zur direkten Bromierung von Vincamin zu 11-Brom-vincamin, ohne Angabe von Ausbeuten beschrieben; nach den Versuchen der Anmelderin liefert aber dieses Verfahren keine befriedigenden Ausbeuten.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren können die 11-Brom-vincaminsäureester und homologe Verbindungen aus neuen, leicht herstellbaren Ausgangsstoffen in einem leicht ausführbaren Reaktionsschritt, in guten Ausbeuten und in reinem, von den entsprechenden 11-Brom-apovincaminsäureestern freiem Zustand hergestellt werden.

Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel II verwendbaren Verbindungen der Formel III können durch alkalische Behandlung der entsprechenden 1-Alkyl-1-alkoxycarbonyläthyl-octahydroindolochinolizine nach der in der ungarischen Patentschrift Nr. 163 769 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Bromierung der Ausgangsstoffe der Formel III wird vorteilhaft mit elementarem Brom durchgeführt; es können aber zu diesem Zweck auch andere, zur Bildung der gewünschten Bromderivate führende bekannte Bromierungsmittel, z.B. N-Bromsuccinimid, verwendet werden.

Die Bromierung wird in einem, vom Gesichtspunkt der Reaktion inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Als Reaktionsmedium kommen apolare organische Lösungsmittel, z.B. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan usw., oder polare organische Lösungsmittel, z.B. organische Säuren, wie Eisessig u.ä., in Betracht. Zu den erwähnten Lösungsmitteln, z.B. zum Eisessig, können auch kleinere Mengen von anderseitigen organischen Lösungsmitteln, z.B. aliphatische Alkohole, wie Methanol, zugesetzt werden.

Wird die Bromierung in einem apolaren organischen Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, durchgeführt, so ist es vorteilhaft, in Gegenwart von einer Lewisschen Säure, z.B. von Eisen(III)-chlorid, Zinkchlorid, Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid oder Bortrifluorid, zu arbeiten.

Die Reaktion wird vorteilhaft bei Raumtemperatur durchgeführt; sie ist im allgemeinen in 0,5 bis 2 Stunden, meistens in etwa einer Stunde beendet.

Im Verfahren wird die Nitrosierung der Verbindungen der Formel IIa zweckmässig mit einem tert.-Alkylnitrit in Gegenwart von einem alkalischen Mittel, z.B. von einem Alkalimetall-tert.-alkoholat, besonders von Lithium-, Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol usw., durchgeführt. Die als Reaktionsprodukt erhaltenen Verbindungen der Formel IIc können auf an sich bekannte Weise in Säureadditionssalze übergeführt, bzw. im Fall von racemischen Verbindungen in die optischen Antipode zerlegt werden.

Die Desoximierung der Verbindungen der Formel IIc kann auf reduktivem Weg, z.B. mit Zink in wässriger Essigsäurelösung, oder auf oxydativem Weg, z.B. mit Thalliumnitrat, oder auch durch eine sogenannte Umoxierung, z.B. durch Behandlung mit Säuren in Gegenwart von Carbonylverbindungen, durchgeführt werden.

Bei der letztgenannten, besonders vorteilhaften Methode werden die Verbindungen der Formel IIc in einer organischen Säure gelöst und in Gegenwart von einer aromatischen Sulfonsäure mit Paraformaldehyd umgesetzt. Als organische Säure können z.B. Alkancarbonsäuren mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Ameisensäure, Essigsäure usw., eingesetzt werden; als aromatische Sulfonsäure kommt z.B. p-Toluolsulfonsäure in Betracht. Die Überführung der erhaltenen Verbindungen der Formel IId in Säureadditionssalze und/oder die Resolvierung von racemischen Verbindungen der Formel IId kann nach an sich bekannten und bei solchen Verbindungen üblichen Methoden durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel IId werden in Gegenwart von einem, dem herzustellenden Ester entsprechenden Alkohol der Formel R^1-OH mit einer Base, vorteilhaft mit einem Alkalimetall-tert.-alkoholat, z.B. mit Lithium-, Kalium- oder Natrium-tert.-butylat, behandelt, wodurch dann das gewünschte Endprodukt der allgemeinen Formel I erhalten wird.

Die Aufarbeitung der in den einzelnen obigen Reaktionsschritten erhaltenen Reaktionsgemische kann nach an sich bekannten und in solchen Fällen üblichen Methoden erfolgen. Die Zwischen- bzw. Endprodukte können in Abhängigkeit von der Natur des Produkts, des anwesenden Lösungsmittels usw. durch Abfiltrieren des gefällten Produkts oder, wenn das gewünschte Produkt im Reaktionsgemisch gelöst bleibt, durch Eindampfen der Lösung, gegebe-

nenfalls unter vermindertem Druck, isoliert und durch Umkristallisieren aus geeigneten inerten organischen Lösungsmitteln gereinigt werden. Die für diesen Zweck zu verwendenden Lösungsmittel können in Abhängigkeit von den Löslichkeitsverhältnissen und Kristallisierungseigenschaften der Produkte gewählt werden. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische kann man auch derart vorgehen, dass man das gewünschte Produkt mit einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z.B. mit Dichlormethan, Dichloräthan usw., aus dem Reaktionsgemisch extrahiert, die erhaltene organische Lösung des Produkts auf übliche Weise trocknet und eindampft und den Rückstand gegebenenfalls aus geeigneten Lösungsmitteln kristallisiert. Gegebenenfalls kann man das Produkt auch durch die Zugabe von einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z.B. von Äther, aus dem Reaktionsgemisch fällen und durch Filtrieren isolieren. Gewünschtenfalls können die erhaltenen racemischen oder optisch aktiven Verbindungen durch weitere geeignete Behandlungsmethoden, z.B. durch Umkristallisieren, weiter gereinigt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Produkte können auch durch präparative Schichtchromatographie gereinigt werden. Als Adsorbent kann zu diesem Zweck vorteilhaft Silicagel, z.B. Merck PF₂₅₄₊₃₆₆ Silicagel, und als Laufmittel irgendeine geeignete Lösungsmittelkombination verwendet werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte racemische oder optisch aktive Verbindungen der Formel I können gewünschtenfalls durch Umsetzen mit zu solchen Zwecken geeigneten Säuren in pharmazeutisch anwendbare Säureadditionssalze übergeführt werden. Als zu solchen Zwecken geeignete Säuren kommen z.B. anorganische Säuren, wie Halogenwasserstoffe, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoff usw., ferner Schwefelsäure, Phosphorsäure usw., Perhalogensäuren, wie Perchlorsäure, sowie organische Carbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Benzoesäure oder Zimtsäure, Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Cyclohexansulfonsäure, oder auch Aminosäuren, wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-Acetyl-asparaginsäure, N-Acetylglutaminsäure usw. in Betracht.

Die Salzbildungen können zweckmässig in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, vorteilhaft in einem aliphatischen Alkohol, z.B. in Methanol, und zwar derart durchgeführt werden, dass man die Base der Formel I in diesem Lösungsmittel löst und dann die zur Salzbildung gewählte Säure in solcher Menge zusetzt, dass das Gemisch eine schwach saure Reaktion (etwa pH = 6) zeigen soll. Das auf diese Weise erhaltene Salz der Verbindung der Formel I scheidet sich aus dem Reaktionsgemisch ab oder kann durch die Zugabe von einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. von Äther, gefällt werden.

Da die Verbindungen der Formel I und II asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, können die in racemischer Form erhaltenen Verbindungen in optische Antipode zerlegt werden. Die vorliegende Erfindung erstreckt sich auch auf die Herstellung der optisch aktiven Antipoden der Verbindungen der Formel I.

Die Resolvierung, die nach den üblichen Methoden durchgeführt werden kann, kann den letzten Schritt des erfindungsgemässen Verfahrens bilden; man kann aber auch irgendein racemisches Zwischenprodukt resolvieren und die weiteren Schritte des Verfahrens mit optisch aktiven Zwischenprodukten ausführen. Gewünschtenfalls können die in optisch aktiver Form erhaltenen Produkte des Verfahrens auch nach an sich bekannten Methoden racemisiert werden.

Die Verbindungen der Formel I können nach dem erfindungsgemässen Verfahren in hohen Ausbeuten, in reiner und gut identifizierbarer Form hergestellt werden; die Ergebnisse der Elementaranalyse zeigen mit den berechneten Werten gute Übereinstimmung und die durch die allgemeine Formel I dargestellte chemische Zusammensetzung und Struktur der Produkte wird auch durch die Ergebnisse der infraroten Spektroskopie, kernmagnetischen Resonanz-Spektroskopie und Massenspektroskopie eindeutig bestätigt.

Die Verbindungen der Formel II sind neue, in der Literatur bisher nicht beschriebene Verbindungen, die auch selbst biologisch aktiv sind.

Die Verbindungen der Formel II wurden pharmakologischen Untersuchungen unterzogen. Es wurde gefunden, dass besonders Vertreter der Verbindungen der Formeln IIa, IIb und IIc bedeutsame therapeutische Wirkungen zeigen. Diese Untersuchungen wurden nach der nachstehend beschriebenen Methode durchgeführt:

Überlebenszeit von Mäusen mit normobarischer Hypoxie
5 männliche Mäuse wurden in ein Becherglas mit 3 l Rauminhalt eingesetzt, welches mit einem Gasgemisch von 96% Stickstoff und 4% Sauerstoff durchströmt wurde. Es wurde die Zeit von der Einsetzung der Mäuse bis zu ihrem Ableben gemessen. Diejenigen Tiere wurden als geschützt betrachtet, welche nach der zweifachen Überlebenszeit der unbehandelten Kontroll-Tiere noch lebend waren. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden je 10 Tieren um 30 Minuten vor der Einsetzung in das Becherglas, in Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht.

Die Ergebnisse dieser Versuche wurden in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Verbindung	Überlebenszeit Durchschnitt $\pm$ Streuung Minuten	%	Schutzwirkung %
Kontroll	5,4 $\pm$ 0,96	–	0
(1)	7,5 $\pm$ 3,14	+39	10
(2)	6,7 $\pm$ 1,44	+24	0
(3)	6,5 $\pm$ 3,20	+20	10
Kontroll	6,3 $\pm$ 1,45	–	0
Vincamin	7,1 $\pm$ 1,30	+13	0

Verbindungen:

- (1) 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan;
(2) 3(S),17(S)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan;
(3) 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan-hydrochlorid.

Es ist aus den Daten der Tabelle ersichtlich, dass die Überlebenszeit der Tiere mit durch Reduzierung des Sauerstoffgehalts der Atmosphäre hervorgerufenen Hypoxie durch die Verabreichung der untersuchten neuen Verbindungen erheblich verlängert wurde. Diese Verlängerung beträgt durchschnittlich 20–40% der Überlebenszeit der unbehandelten Kontroll-Tiere; in einem Fall hat sich die Überlebenszeit sogar auf das 2fache erhöht. Die Wirkung dieser Verbindungen übertrifft die Wirkung des in der Therapie z.Zt. erfolgreich verwendeten Vincamins, welches unter denselben Bedingungen, in gleichen Dosen die Überlebenszeit der Tiere durchschnittlich nur um 13% verlängert hat; eine Verdoppelung der Überlebenszeit wurde bei Vincamin in keinem Fall gefunden.

Die Schutzwirkung der neuen Verbindungen gegen zerebrale Hypoxie kann in allen solchen Fällen ausgenützt werden, wenn die Sauerstoffversorgung des Gehirns infolge

von Schädigungen des zerebralen Blutkreislaufs reduziert wird.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht, sie ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan
1,00 g (3,24 mMol) 3(S),17(S)-14-Oxo-E-homo-eburnan wird in 5 ml Chloroform gelöst, und 1,00 g (3,68 mMol) Eisen(III)-chlorid-hexahydrat wird der Lösung zugegeben. Das Gemisch wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren mit der Lösung von 0,75 g (4,68 mMol) Brom in 5 ml Chloroform tropfenweise versetzt. Das Rühren wird bei 0°C 5 Stunden lang fortgesetzt. Das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, dann mit der Lösung von 0,20 g (1,25 mMol) Brom in 1 ml Chloroform versetzt und weitere 5 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch die Zugabe von 8 ml mit Wasser in 1:1-Verhältnis verdünnter konz. Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht. Das einen Niederschlag enthaltende zweiphasische Gemisch wird dann abfiltriert und das Filtrat mit Dichlormethan gewaschen; die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit weiterem Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (an Silicagel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, mit einem 20:1-Gemisch von Dichlormethan und Methanol; Eluiermittel: 2:4-Gemisch von Dichlormethan und Methanol) gereinigt. Aus der ersten Schicht mit kleinerem R_f-Wert werden 0,10 g unreaktierter Ausgangsstoff (10%) isoliert. Aus der zweiten Schicht mit grösserem R_f-Wert werden 0,75 g Gemisch der isomeren 11- und 9-Bromverbindungen erhalten; dieses Gemisch wird einer weiteren präparativen schichtchromatographischen Trennung (an Silicagel Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, mit einem 14:3-Gemisch von Benzol und Methanol; Eluiermittel: Dichlormethan/Methanol 20:4) unterworfen, wobei man aus der ersten Schicht mit kleinerem R_f-Wert 0,53 g 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan (42,5% d.Th.) erhält; F. 122–123°C (aus einem Gemisch von Isopropanol und Dichlormethan).

IR (in KBr): 1706 cm⁻¹ (Lactam-CO).

MS m/e (%): 386 (M⁺, 100), 385 (56), 358 (5,0), 357 (8,9), 344 (2,6), 343 (3,4), 330 (11), 329 (8,1), 315 (4,8), 308 (4,8), 307 (5,0), 306 (1,5), 261 (4,0), 248 (4,4).

¹H-NMR (DMSO-d₆, CDCl₃): δ 8,56 (1H, 12-H), 7,32 (2H, 9H und 10-H), 4,10 (1H, s, 3-H), 0,88 (3H, t, -CH₂CH₃).
[α]_D²⁰ = +13,1° (c = 2,06, in Dimethylformamid).

Aus der zweiten Zone mit grösserem R_f-Wert werden 71 mg 3(S),17(S)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan (5,6% d.Th.) gewonnen; F. 154–156°C (aus einem Gemisch von Methanol und Dichlormethan).

IR (in KBr): 1712 (Lactam-CO).

MS m/e (%): 386 (M⁺, 100), 385 (72), 358 (15), 357 (15), 344 (7,2), 343 (7,5), 330 (22), 329 (20), 317 (11), 315 (11), 304 (3,5), 303 (5,0), 302 (3,2), 301 (5,0), 248 (11).

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ = 8,50–7,00 (3H, m, aromatische Protonen) 4,03 (1H, s, 3-H), 0,85 (3H, t, -CH₂CH₃).
[α]_D²⁰ = +31,5° (c = 1,236, in Dimethylformamid).

Beispiel 2

($\pm$)-cis-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan-(3 α ,17 α)

Es wird nach Beispiel 1 gearbeitet, mit dem Unterschied,

dass anstatt von 3(S),17(S)-14-Oxo-E-homo-eburnan die gleiche Menge ($\pm$)-cis-14-Oxo-E-homo-eburnan-(3 α ,17 α) als Ausgangsstoff eingesetzt wird. Es werden auf diese Weise 0,55 g ($\pm$)-cis-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan(3 α ,17 α) als Produkt erhalten; F. 154°C (Zers.).

Beispiel 3

3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan
5,00 g (16,2 mMol) 3(S),17(S)-14-Oxo-E-homo-eburnan werden in 25 ml Chloroform gelöst und 5,00 g (18,4 mMol) Eisen(III)-chlorid-hexahydrat werden der Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird auf 0°C abgekühlt und unter ständigem Rühren tropfenweise mit der Lösung von 3,75 g (23,4 mMol) Brom in 25 ml Chloroform versetzt. Das Rühren des Reaktionsgemisches wird bei 0°C noch 5–8 Stunden fortgesetzt und dann wird das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank bei 5°C stehengelassen. Der Ablauf der Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Silicagel, 20:1-Gemisch von Dichlormethan und Methanol; der R_f-Wert des bromierten Endprodukts ist grösser, als der R_f-Wert des Ausgangsstoffes).

Das Reaktionsgemisch wird dann mit 40 ml 1:1-verdünnter wässriger Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht, das erhaltene, einen Niederschlag enthaltende zweiphasische Gemisch wird abfiltriert, und das auf dem Filter gebliebene Eisen(III)-hydroxyd mit Dichlormethan nachgewaschen. Aus dem Filtrat werden die Phasen voneinander getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und das als Rückstand erhaltene Öl (17,3 g) aus 8 ml Acetonitril kristallisiert. Die durch Filtrieren abgetrennten Kristalle werden mit wenig kaltem Acetonitril gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 2,10 g 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan (33,4% d.Th.) erhalten; die physikalischen Konstanten dieses Produkts sind mit denjenigen der nach Beispiel 1 erhaltenen gleichen Verbindung identisch.

Die bei der Kristallisierung des obigen Produkts erhaltene Acetonitril-Mutterlauge wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und auf die im Beispiel 4 beschriebene Weise durch präparative Schichtchromatographie (an Silicagel Merck KG-PF₂₅₄₊₃₆₆, mit einem 14:3-Gemisch von Benzol und Methanol; Eluiermittel: 20:4-Gemisch von Dichlormethan und Methanol) gereinigt. Das aus dem Eluat gewonnene 3(S),17(S)-9-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan zeigt die gleichen physikalischen Konstanten, wie die nach Beispiel 1 erhaltene gleiche Verbindung.

Beispiel 4

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

0,27 g (0,69 mMol) 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-E-homo-eburnan werden in 1,7 ml abs. Toluol suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre und unter ständigem Rühren zuerst mit 0,65 ml tert.-Butylnitrit, dann mit der Suspension von 0,20 g Kalium-tert.-butylat in 1,7 ml abs. Toluol versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur, unter Ausschluss der Feuchtigkeit eine Stunde lang gerührt; der Verlauf der Reaktion kann durch Dünnschichtchromatographie (an Silicagel, z.B. Merck KG-G, mit 14:3-Gemisch von Benzol und Methanol) verfolgt werden, wobei das Reaktionsprodukt einen niedrigeren R_f-Wert zeigt als die unreaktierte Ausgangsverbindung.

Das Reaktionsgemisch wird dann mit der Lösung von 0,54 g Ammoniumchlorid in 10 ml Wasser versetzt und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit je 5 ml Dichlormethan dreimal ausge-

schüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,23 g) wird im Gemisch von 1 ml Methanol und 0,2 ml Dichlormethan gelöst, der pH-Wert der Lösung mit methanolischer Salzsäure auf 5 eingestellt, das gefällte Produkt durch Filtrieren abgetrennt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,16 g 3(S),17(S)-11-Brom-14-Oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan-hydrochlorid (51% d.Th.) erhalten; F. 235°C (Zers.).

IR (in KBr): 3460 (OH), 1710 (Lactam-CO) und 1622 (C=N) cm⁻¹.

Ms m/e (%): 415 (M⁺, 62), 414 (42), 399 (22), 398 (29), 385 (100), 370 (60), 358 (14), 356 (7,0), 341 (14), 329 (21), 317 (8,4), 315 (11), 249 (14), 141 (20).
[α]_D²⁰ = +45,6° (c = 1,14 in Dimethylformamid).

Beispiel 5

3(S),14(S),16(S)-11-Brom-vincamin
0,10 g (0,22 mMol) 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-15-hydroxyimino-E-homo-eburnan-hydrochlorid werden in 2 ml Eisessig gelöst, dann werden 0,20 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 0,30 g Paraformaldehyd zugegeben, und das Gemisch wird unter Ausschluss der Feuchtigkeit bei 110°C drei Stunden gerührt. Das Gemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxydlösung bis pH=9 alkalisch gemacht, wobei das Produkt gefällt wird. Es werden auf diese Weise 86 mg 3(S),17(S)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan erhalten; F. 144–146°C (aus Äther).

IR (in KBr): 1720 (CO), 1690 (Säureamid-CO) cm⁻¹.

Das auf obige Weise erhaltene Produkt wird ohne Reinigung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt, und zwar derart, dass man das rohe Produkt mit 0,3 ml einer aus 0,10 g Kalium-tert.-butylat mit 4,0 ml abs. Methanol bereiteten Lösung versetzt, das Gemisch auf 40°C erwärmt und dann bei Raumtemperatur zwei Stunden stehenlässt. Die sich ausscheidenden Kristalle des Produkts werden durch Filtrieren abgetrennt, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 28 mg 3(S),14(S),16(S)-11-Brom-vincamin erhalten; F. 207–208°C (Zers.). Das mit einem authentischen Muster dieser Verbindung vermischte Produkt zeigt keine Schmelzpunktniedrigung.

IR (in KBr): 1742 (Ester-CO), 1610 (aromatisch) cm⁻¹
Ms m/e (%): 432 (M⁺, 95,6), 431 (34), 417 (9,2), 385 (17,5), 373 (34), 345 (48), 330 (61).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,41–7,18 (3H, m, aromatische Protonen), 4,52 (1H, austauschbar, OH), 3,83 (3H, s, -COOCH₃), 0,90 (3H, t, -CH₂CH₃) ppm.

Die methanolische Mutterlauge wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (an Aluminiumoxyd PF₂₅₄₊₃₆₆ Typ T., 100:1-Gemisch von Dichlormethan und Methanol; Größenordnung der R_f-Werte: Endprodukt > 14-Epimer des Endprodukts > Ausgangsverbindung). Als Eluiermittel wird ein 20:4-Gemisch von Dichlormethan und Methanol verwendet, wobei weitere 9 mg 3(S),14(S),16(S)-11-Brom-vincamin gewonnen werden, so dass die Gesamtausbeute an dieser Verbindung 37 mg (39% d.Th.) beträgt.

Als zweites Produkt werden 7 mg 3(S),14(S),16(S)-11-Brom-14-epivincamin (7,3% d.Th.) isoliert; F. 136°C (Zers.).

Ms m/e (%): 432 (M⁺, 93), 431 (53,7), 414 (8,1), 386 (10), 372 (28,5), 330 (96,4).

Beispiel 6

(+)-3(S),17(S)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan
0,10 g (0,22 mMol) 3(S),17(S)-11-Brom-14-oxo-15-hydr-
oxyimino-E-homo-eburnan-hydrochlorid werden nach Bei-
spiel 8 in Eisessig mit p-Toluolsulfonsäure und Paraformal-
dehyd behandelt. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemi-
sches werden 86 mg rohes Produkt erhalten, welches dann
durch präparative Schichtchromatographie (an Silicagel

Merck PF₂₅₄₊₃₆₆, Laufmittel: 80:20-Gemisch von Dichlorme-
than und Äther) gereinigt wird. Der Fleck mit grösstem R_F-
Wert wird mit Äther eluiert. Das aus dem Eluat gewonnene
reine (+)-3(S),17(S)-11-Brom-14,15-dioxo-E-homo-eburnan
s schmilzt nach Umkristallisieren aus Äther bei 155–156°C.

$[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 1, in Dichlormethan).

IR (in KBr): 1710 cm⁻¹ (=CO), 1690 (Säureamid = CO) cm⁻¹.