



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 650 508 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 471/22

// (C 07 D 471/22, 209:00, 221:00, 223:00)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 6639/81

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

㉒ Anmeldungsdatum: 16.10.1981

⑦② Erfinder:
Szantay, Csaba, Dr., Budapest (HU)
Szabo, Lajos, Dr., Budapest (HU)
Kalas, György, Dr., Budapest (HU)
Nogradi, Katalin, Dr., Budapest (HU)
Kreidl, Janos, Dr., Budapest (HU)
Farkas, Maria, Dr., Budapest (HU)
Nemes, Andras, Dr., Budapest (HU)
Visky, György, Budapest (HU)

③⑩ Priorität(en): 17.10.1980 HU 781/80

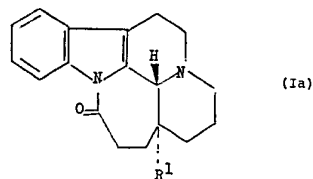
㉔ Patent erteilt: 31.07.1985

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

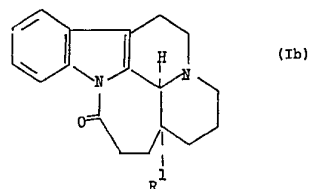
④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1985

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 14-Oxo-E-homo-eburnamenin-Derivaten.

⑤⑦ Das Isomerengemisch auf optisch aktiven Verbindungen der Formeln

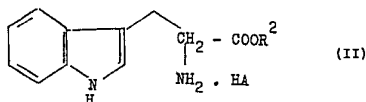


und



worin R¹ C₁-C₆-Alkyl bedeutet, wird hergestellt.

Ein optisch aktives Tryptophanester-Derivat der Formel



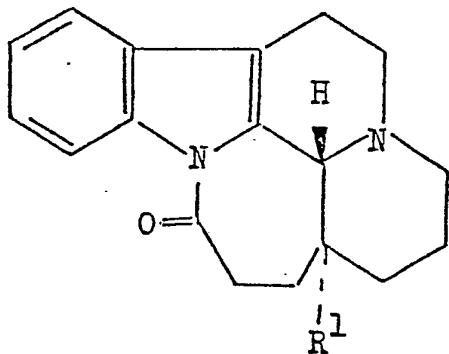
worin R² = R¹ ist und A einen Säurerest darstellt, wird mit einem Alkylvaleriansäurehalogenid in Gegenwart eines Säurebinders zum optisch aktiven Halogenpentanoyltryptophanester-Derivat umgesetzt. Dieses wird durch cyclische Dehydratisierung und Basenbehandlung in ein optisch aktives Hexahydroindolochinoliziniumsalz-Derivat überführt, das man mit Akrolein zum Hydroxy-dehydro-E-homo-eburnamenin-carbonsäureester-Derivat umsetzt. Dieses wird zur 14-Oxoverbindung oxydiert. Diese wird selektiv reduziert, wobei man das Isomerengemisch von optisch aktivem Oxo-E-homoeburnamenin-carbonsäureester erhält. Dieses wird zuerst mit einem anorganischen Oxyhalogenid behandelt und dann selektiv reduziert. Ausgehend von Verbindungen II erhält man nach einem weiteren Verfahren Verbindungen Ib. Die Umwandlung von Verbindungen Ia + Ib sowie von Ib in Verbindungen Ia ist beschrieben.

Die optisch aktiven Verbindungen der Formel Ia sind neu.

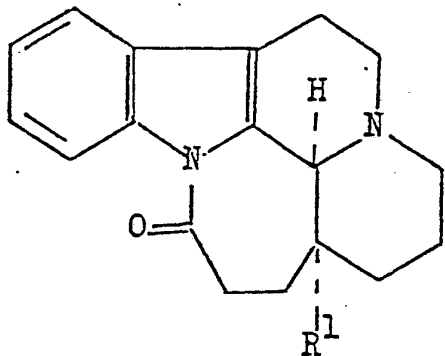
Die optisch aktiven Verbindungen der Formel Ib können bei der Herstellung des zerebralgefässerweiternden Vinkamins und (+)-Apovinkaminsäthylesters Verwendung finden.

PATENTANSPRÜCHE

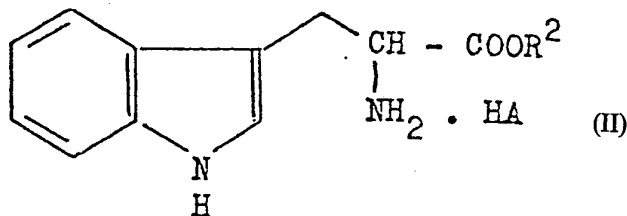
1. Verfahren zur Herstellung des Isomerengemisches von optisch aktiven 14-Oxo -E- homo-eburnamenin-Derivaten der allgemeinen Formeln



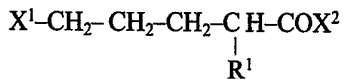
und



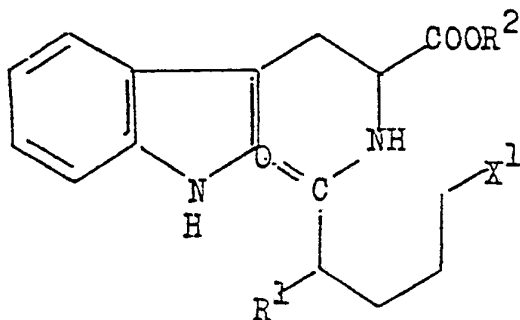
worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch aktives Triptophanester-Derivat der allgemeinen Formel



worin R² eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und A einen Säurerest darstellt, mit einem Alkylvaleriansäurehalogenid-Derivat der allgemeinen Formel

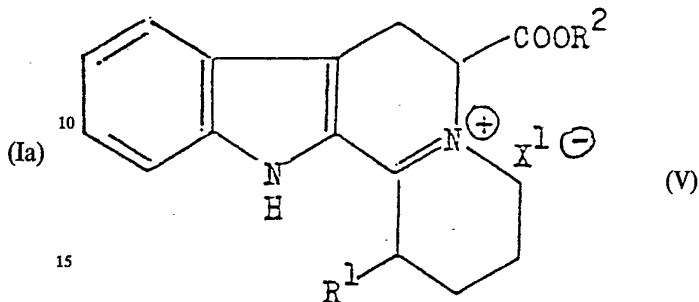


worin R¹ weiter oben definiert ist und X¹ und X² für identische oder verschiedene Halogenatome stehen, in Gegenwart eines Säurebindemittels umgesetzt, das erhaltene optisch aktive Halogenpentanoyl-tryptophanester-Derivat der allgemeinen Formel



2

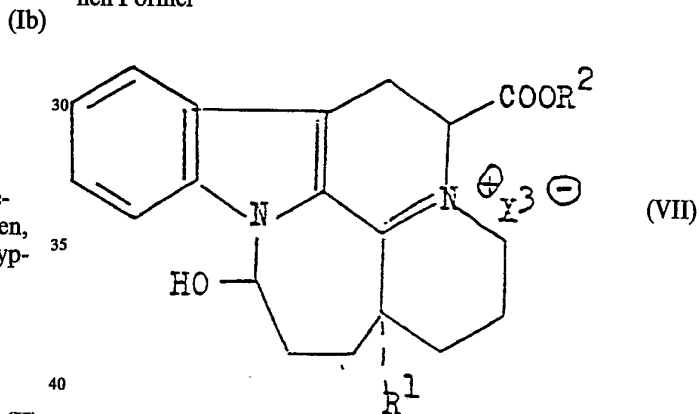
worin R¹, R² und X¹ weiter oben definiert sind, einer cyclisierenden Dehydratisierung unterworfen und anschließend mit einer schwachen Base behandelt, das erhaltene optisch aktive Hexahydroindolochinoliziniumsalz-Derivat der allgemeinen Formel



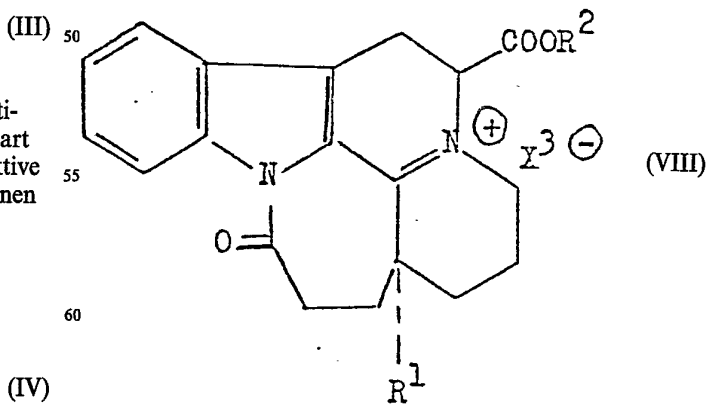
worin R¹, R² und X¹ weiter oben definiert sind, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalimetall-tert.-alkoholats mit Akrolein der Formel



umsetzt, das erhaltene optisch aktive Hydroxy-dehydro-E-homo-eburnamenin-carbonsäureester-Derivat der allgemeinen Formel

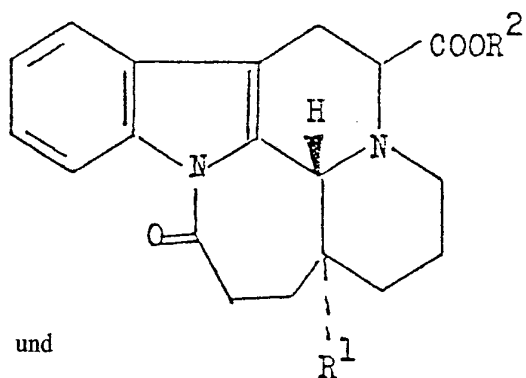


worin R¹ und R² weiter oben definiert sind und X³ für einen Säurerest steht, oxidiert, das erhaltene neue optisch aktive Oxo-dehydro-E-homo-eburnamenin-carbonsäureester-Derivat der allgemeinen Formel



worin R¹, R² und X³ weiter oben definiert sind, selektiv reduziert, anschließend das erhaltene Isomerengemisch aus Verbindungen der allgemeinen Formeln

3



(IXa)

10

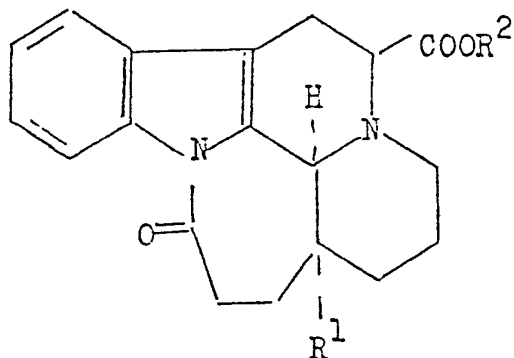
15 und

(IXb)

20

30

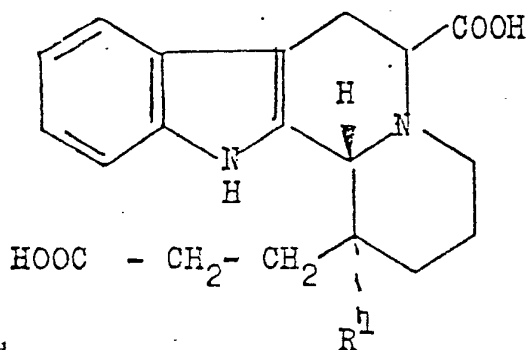
und



(Ia)

(Ib)

worin R^1 und R^2 weiter oben definiert sind, hydrolysiert, das erhaltene Isomerengemisch von Verbindungen der allgemeinen Formeln

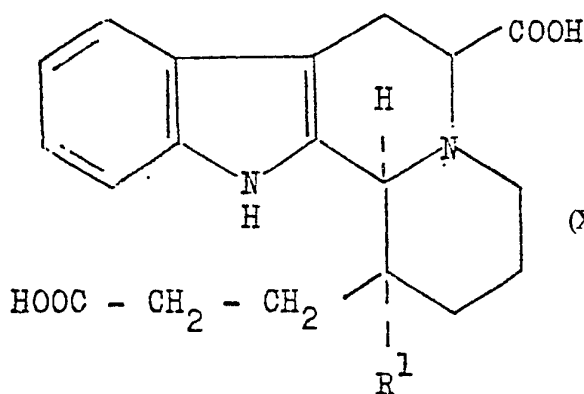


(Xa)

40

45

und



(Xb)

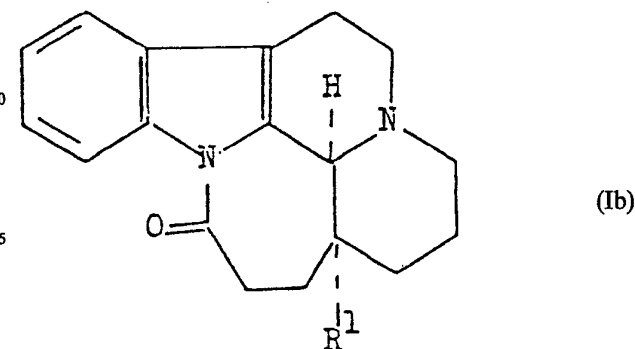
60

worin R^1 weiter oben definiert ist, zuerst mit einem anorganischen Oxyhalogenid behandelt und dann auf selektive Weise reduziert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in Säureadditionssalze überführt.

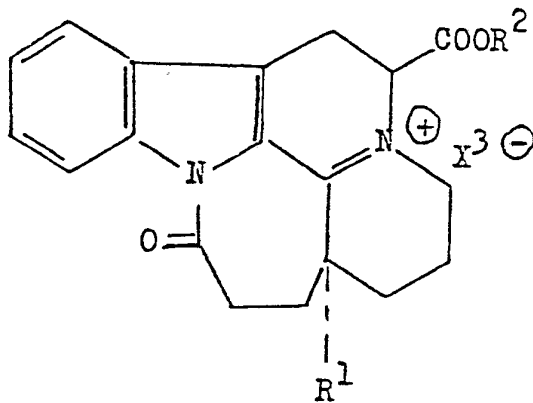
2. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 14-Oxo -E- homo -eburnamenin-Derivaten der allgemeinen Formeln

worin R^1 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet, und den Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 das Isomerengemisch aus Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib herstellt und dieses in die optisch aktiven Isomeren der Formeln Ia und Ib auf trennt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in Säureadditionssalze überführt.

3. Verfahren zur Herstellung des optisch aktiven cis -14-Oxo -E- homo -eburnamenin-Derivates der allgemeinen Formel

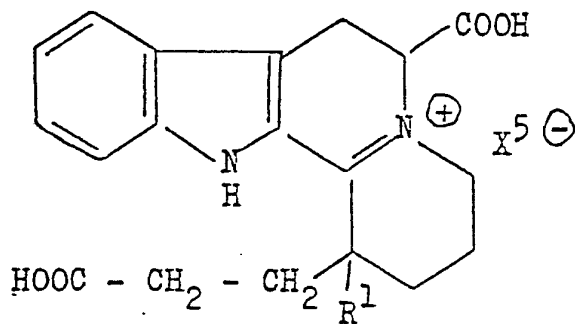


worin R^1 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und von Säureadditionssalzen dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man aus optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel II nach dem in Anspruch 1 definierten Verfahren eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel



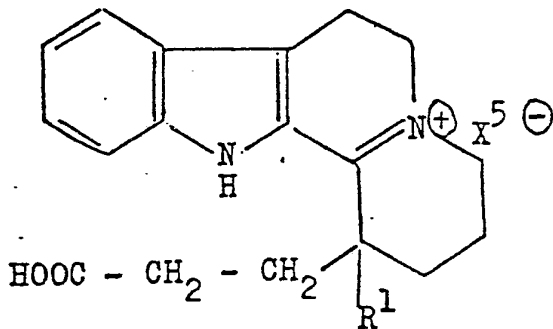
(VIII)

herstellt, worin R^1 weiter oben definiert ist, R^2 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und X^3 für einen Säurerest steht, diese Verbindung einer basischen Behandlung unterwirft, das erhaltene optisch aktive Carboxyäthyl-hexahydro-indolochinolizin-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel



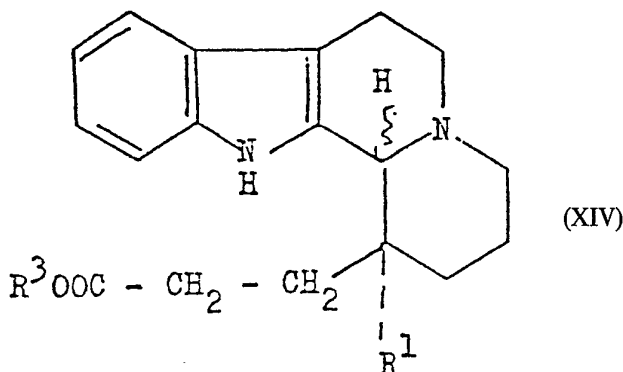
(XII)

worin R^1 weiter oben definiert ist und X^5 einen Säurerest darstellt, selektiv decarboxyliert, das erhaltene optisch aktive Carboxyäthyl-hexahydro-indolochinolizinium-Salz der allgemeinen Formel



(XIII)

worin R^1 und X^5 weiter oben definiert sind, zuerst verestert und dann reduziert oder zuerst reduziert und dann verestert, das erhaltene Alkoxy-carbonyl-oktahydro-indolochinolizin-Isomerengemisch der allgemeinen Formel



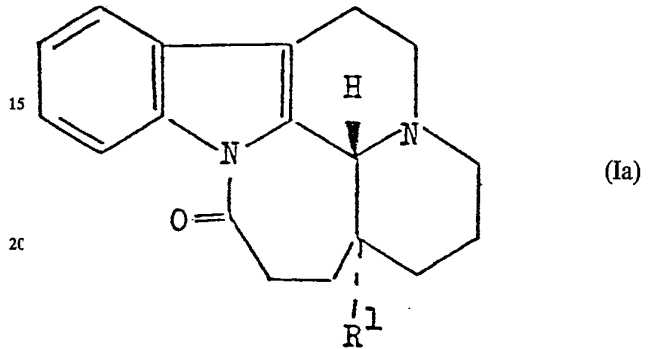
(XIV)

4

worin R^1 weiter oben definiert ist und R^3 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht, in die isomeren Verbindungen auftrennt und das unter die allgemeine Formel XIV fallende optisch aktive cis (1 α , 12 β a, -Alkoxy-carbonyl-5-oktahydro-indolochinolizin zur Verbindung der allgemeinen Formel Ib cyclisiert und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

4. Verfahren zur Herstellung des optisch aktiven trans-14-Oxo-E-homo-eburnamenin-Derivates der allgemeinen Formel

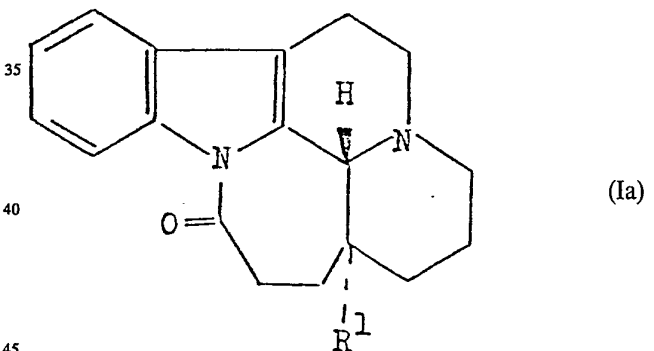
10 Formel



(Ia)

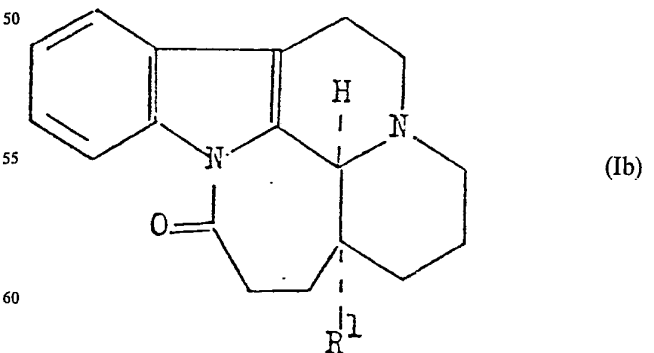
25 worin R^1 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und von Säureadditionssalzen dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man das gemäss dem Verfahren von Anspruch 1 hergestellte Isomerengemisch aus optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln

30



(Ia)

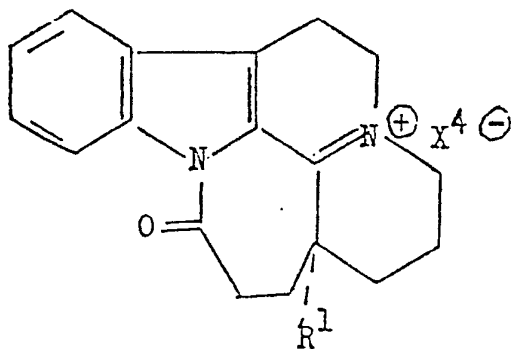
45 und



(Ib)

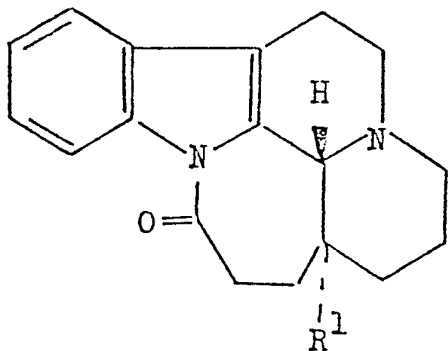
65

worin R^1 weiter oben definiert ist, zum optisch aktiven Oxo-dehydro-E-homo-eburnamenin-Derivat der allgemeinen Formel

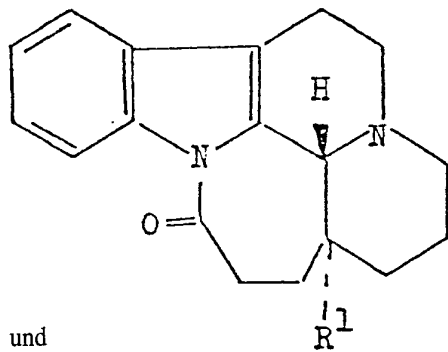


oxydiert, worin R¹ weiter oben definiert ist und X⁴ für einen Säurerest steht, und anschliessend die Verbindung der allgemeinen Formel XI selektiv zur Verbindung der allgemeinen Formel Ia reduziert und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

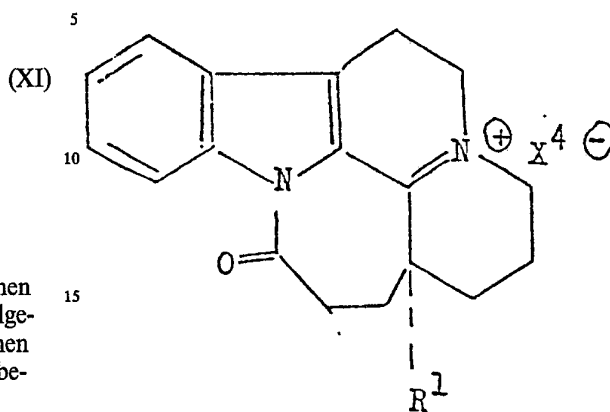
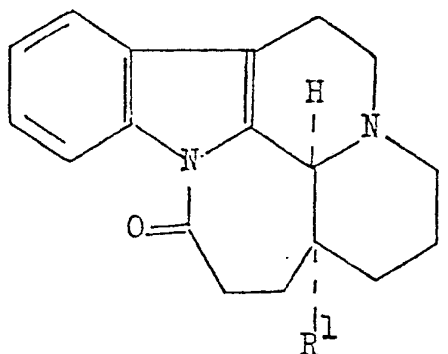
5. Verfahren zur Herstellung des optisch aktiven trans-14-Oxo -E- homo-eburnamenin-Derivats der allgemeinen Formel



worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und von Säureadditionssalzen dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man aus dem gemäss dem Verfahren von Anspruch 1 hergestellte Isomerengemisch aus optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln



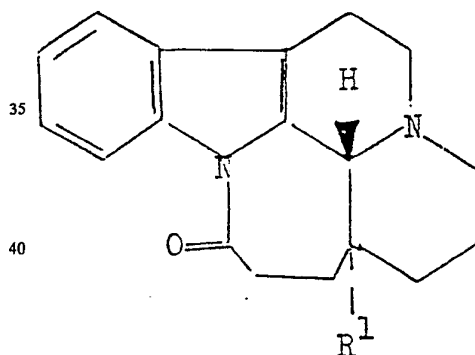
und



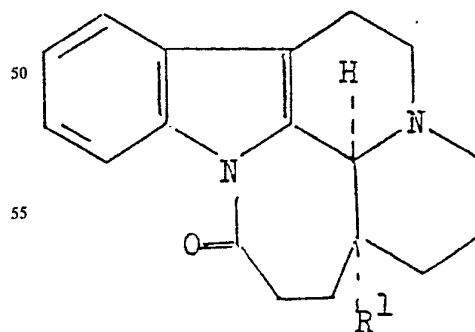
oxydiert, worin R¹ weiter oben definiert ist und X⁴ für einen Säurerest steht und anschliessend die Verbindung der allgemeinen Formel Ia reduziert und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des Isomerengemisches aus optisch aktiven 14-Oxo -E- homo-eburnamenin-Derivaten der allgemeinen Formel Ia und Ib

(Ia)



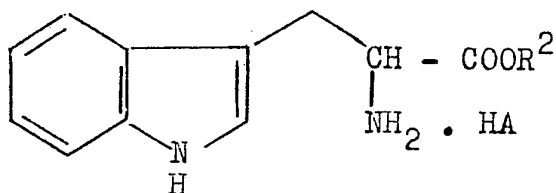
(Ib)



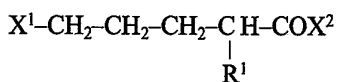
worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet sowie Verfahren zur Herstellung der reinen optisch aktiven Verbindungen. Die genannten Verbindungen können auch als Säureadditionssalze vorliegen.

Das Verfahren zur Herstellung des Isomerengemisches aus Verbindungen der Formeln Ia und Ib ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch aktives Tryptophanester-Derivat der allgemeinen Formel

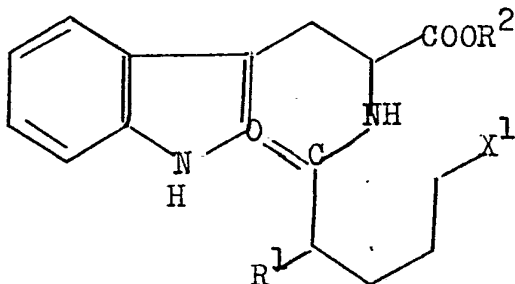
(Ib)



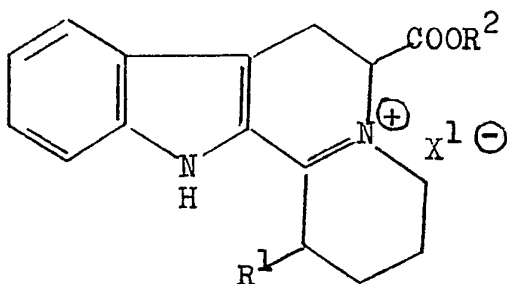
in welcher Formel R^2 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet und A einen Säurerest darstellt, mit einem Alkylvaleriansäurehalogenid-Derivat der allgemeinen Formel



worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib angegebene Bedeutung hat und X^1 und X^2 für identische oder verschiedene Halogenatome stehen, in Gegenwart eines Säurebindemittels umgesetzt, das erhaltene optisch aktive Halogenpentanoyl-tryptophanester-Derivat der allgemeinen Formel



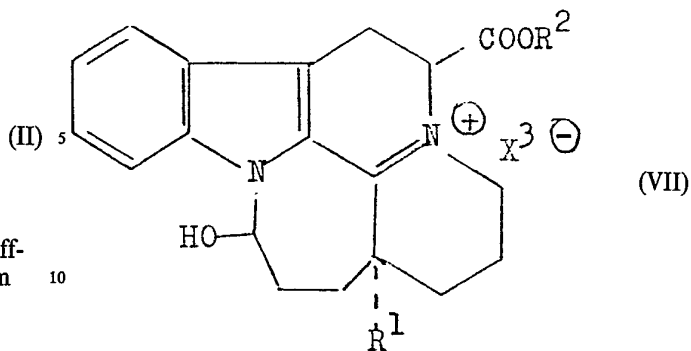
worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib, R^2 die bei der allgemeinen Formel II und X^1 die bei der allgemeinen Formel III angegebene Bedeutungen haben, einer cyclisierenden Dehydratisierung unterwirft und anschliessend mit einer schwachen Base behandelt, das erhaltene optisch aktive Hexahydroindolochinoliziniumsalz-Derivat der allgemeinen Formel



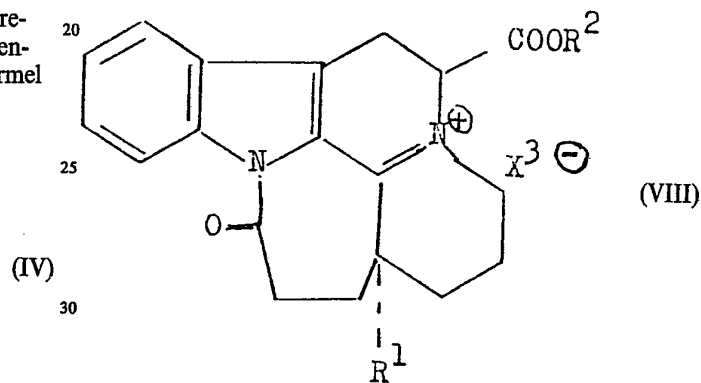
worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib, R^2 die bei der allgemeinen Formel II und X^1 die bei der allgemeinen Formel IV angegebene Bedeutungen haben, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalimetall-tert.-alkoholats mit Akrolein der Formel



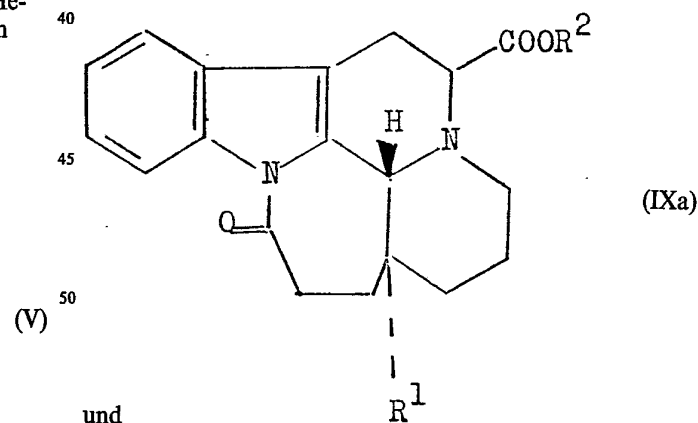
umsetzt, das erhaltene optisch aktive Hydroxy-dehydro-E-homo-eburnamenin-carbonsäureester-Derivat der allgemeinen Formel



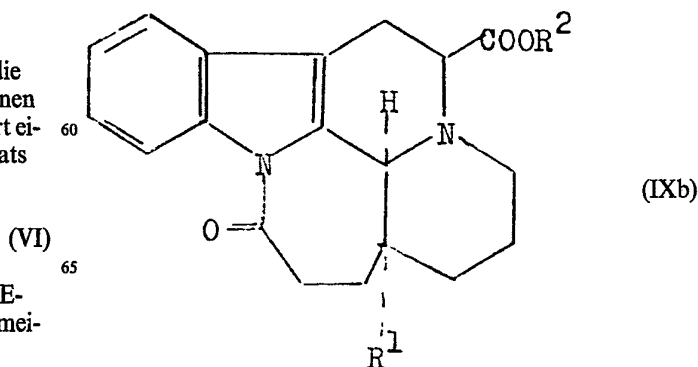
(III) worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib und R^2 die bei der allgemeinen Formel II angegebene Bedeutung haben und X^3 für einen Säurerest steht, oxydiert, das erhaltene neue optisch aktive Oxo-dehydro-E-homo-eburnamenin-carbonsäureester-Derivat der allgemeinen Formel



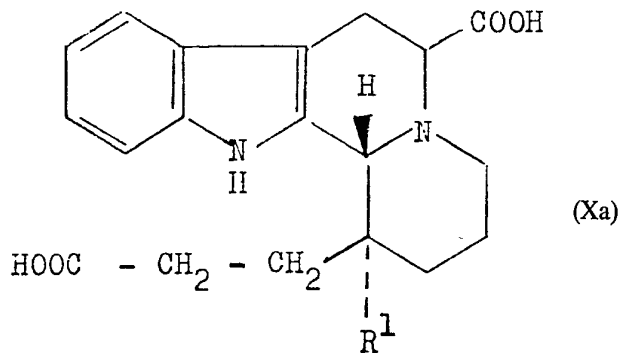
worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib R^2 die bei der allgemeinen Formel II und X^3 die bei der allgemeinen Formel VII angegebene Bedeutungen haben, auf selektive Weise reduziert, das erhaltene Isomerengemisch aus Verbindungen der allgemeinen Formeln



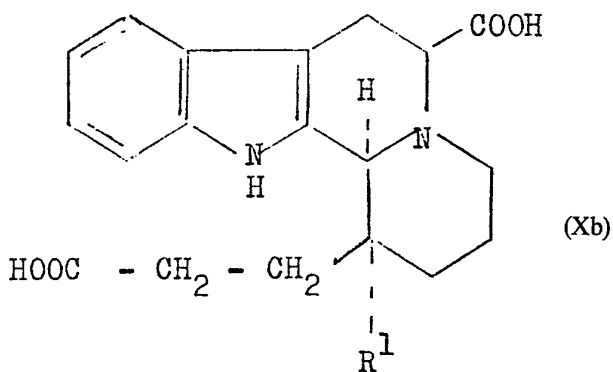
und



worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib und R^2 die bei der allgemeinen Formel II angegebene Bedeutung haben, hydrolysiert, das erhaltene Isomerengemisch aus Verbindungen der allgemeinen Formeln

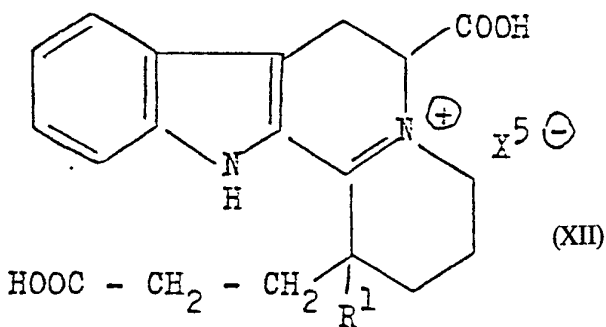


und

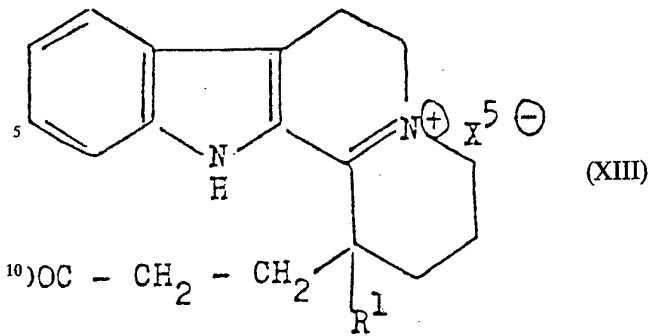


worin R^1 die bei den allgemeinen Formeln Ia und Ib angegebene Bedeutung hat, zuerst mit einem anorganischen Oxyhalogenid behandelt und dann auf selektive Weise reduziert.

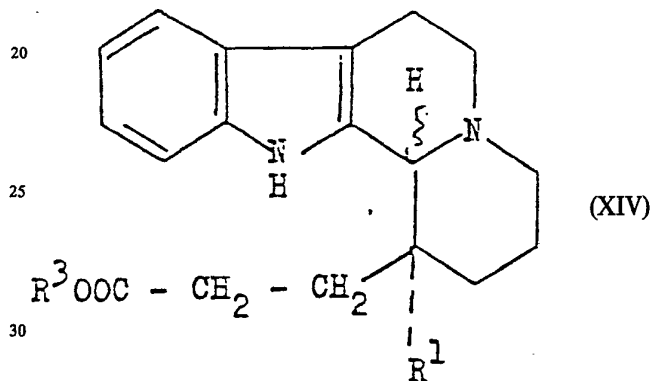
Ein zweites Verfahren bezieht sich auf die Herstellung der optisch aktiven 14-Oxo-E-homo-eburnamenin-Derivate der weiter oben angeführten Formel Ib. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man, wie weiter oben beschrieben, aus Verbindungen der Formel II optisch aktive Verbindungen der Formel VIII herstellt. Diese Verbindungen werden dann einer basischen Behandlung unterworfen, das erhaltene optisch aktive Carboxyäthyl-hexahydroindolizinoindolizinium-carbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel



worin R^1 weiter oben definiert ist und X^5 einen Säurerest darstellt, wird selektiv decarboxyliert, das erhaltene optisch aktive Carboxyäthyl-hexahydro-indolizinoindolizinium-Salz der allgemeinen Formel

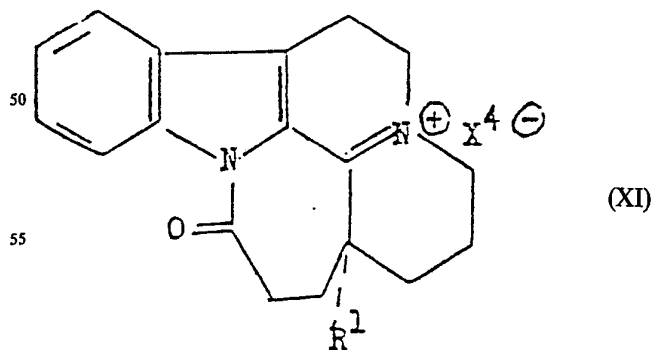


worin R^1 und X^5 weiter oben definiert sind wird zuerst verestert und anschliessend reduziert oder zuerst reduziert und dann verestert, das erhaltene Alkoxy-carbonyl-oktahydroindolizinoindolizinium-Isomerengemisch der allgemeinen Formel



worin R^1 weiter oben definiert ist und R^3 für eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht, wird in die isomeren Verbindungen aufgetrennt und das unter die allgemeine Formel XIV fallende optisch aktive cis (1a, 12ba)-Alkoxy-carbonyl-oktahydro-indolizinoindolizinium wird schliesslich zur Verbindung der allgemeinen Formel Ib cyclisiert.

Ein weiteres neues Verfahren bezieht sich auf die Umwandlung des Isomerengemisches aus Verbindungen der Formeln Ia und Ib in optisch aktive Verbindungen der Formel Ia. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man das genannte Isomerengemisch zum optisch aktiven Oxo-dehydro-E-homo-eburnamenin-Derivat der allgemeinen Formel



oxydiert, worin R^1 weiter oben definiert ist und X^4 für einen Säurerest steht, und anschliessend die Verbindung der allgemeinen Formel XI selektiv zur Verbindung der allgemeinen Formel Ia reduziert und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

Das gleiche Verfahren wird auch angewendet, um eine optisch aktive Verbindung der Formel Ib in eine optisch aktive Verbindung der Formel Ia zu überführen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Trennung des Isomerenmischtes aus den optisch aktiven Verbindungen der Formeln Ia und Ib in die einzelnen Verbindungen.

Alle erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können in Säureadditionssalze überführt werden.

Die in den allgemeinen Formeln Ia, Ib, II, III, IV, V, VII, VIII, IXa, IXb, Xa, XI, XII, XIII und XIV als Symbole R¹, R² und R³ anwesenden C₁₋₆ Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. für Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert. Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, i-Pentyl, n-Hexyl und i-Hexyl stehen.

Symbol A in den Verbindungen der allgemeinen Formel II, Symbol X³ in den Verbindungen der allgemeinen Formeln VII und VIII, Symbol X⁴ in den Verbindungen der allgemeinen Formel XI und Symbol X⁵ in den Verbindungen der allgemeinen Formeln XII und XIII können beliebige organische oder anorganische Säurereste - z.B. ein Halogenid wie Chlorid, Jodid, Bromid usw., vorteilhaft Chlorid, bedeuten.

Die Symbole X¹ und X² in den allgemeinen Formeln III, IV und V können für beliebige Halogenatome nämlich Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise für Chlor, stehen.

Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sind neu, die racemischen Verbindungen sind bekannt (Bull. So. Chim. France 1976, 1961).

Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind bekannt und können bei der Herstellung des wertvollen, eine zerebralfässigerweiternde Wirkung zeigenden Vinkamins und (+)-Apovinkaminsäure-äthylesters (Cavinton[®]) als Zwischenprodukt Verwendung finden.

Zur Herstellung des (+)-Vinkamins und des (+)-Apovinkaminsäure-äthylesters sind mehrere Verfahren bekannt [siehe z.B. J. Am. Chem. Soc. 1540 (1979)]. Die Mehrheit der bekannten Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass im Laufe der Synthese ein racemisches Zwischenprodukt in die optisch aktiven Antipoden aufgetrennt und in den weiteren Stufen des Verfahrens nur der günstige Antipode eingeführt und der andere Antipode verworfen wird. Dies hat einen Materialverlust von mindestens 50% zur Folge. Dieser Materialverlust könnte durch eine, zur Herstellung des (+)-Vinkamins und/oder des (+)-Apovinkaminsäure-äthylesters dienende enantioselektive Synthese vermindert werden. Zweck der vorliegenden Erfindung ist die Ausarbeitung einer derartigen enantioselektiven Synthese, welche auf dem Prinzip beruht, dass ein optisch aktiver Ausgangsstoff mit der geeigneten ausgewählten Konfiguration im Laufe des Verfahrens die optische Aktivität des daraus gebildeten Moleküls so lange bewahrt, bis dies während des Verfahrens nur notwendig ist.

Zur Anwendung des obigen Prinzips wurden schon früher Versuche vorgenommen, und zwar die Durchführung der asymmetrischen Synthese des (+)-Vinkamins wurde versucht [Acta Chim. Hung. 99, 73 (1979)]. In dem in diesem Artikel beschriebenen Verfahren wurde als Ausgangsstoff das in der Natur vorkommende optisch aktive Tryptophan mit L-Konfiguration eingesetzt, welches in den Isopropylester überführt wurde (eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in welcher R² für Isopropyl steht). Der L-Tryptophan-isopropylester wurde mit einem, unter die allgemeine Formel III fallenden Äthylvalerinsäurechlorid-Derivat umgesetzt; das erhaltene, unter die allgemeine Formel IV fallende Chlorpentanoyl-tryptophan-isopropylester wurde mit Phosphoroxchlorid in Benzol einem Ringschluss unterworfen und danach in Methylenchlorid mit einer schwachen Base behandelt; auf diese Weise wurde das unter die allgemeine Formel V fallende optisch aktive 1-Äthyl-hexahydro-indolochinolizin-6-carbonsäureisopropylester-perchlorat hergestellt. Zur nächsten Stufe des zur Herstellung des Vinkamins dienenden Verfahrens - d.h. für die Umsetzung mit dem Acrylsäureesterderivat - musste jedoch aus diesem Perchlorat die Base zuerst freige-

setzt werden. Die Freisetzung der Base wurde in Methylenchlorid mit einer 2%-igen wässrigen Natriumhydroxydlösung durchgeführt; das erhaltene Produkt hat sich jedoch als racemisch erwiesen. In einem höheren pH-Bereich geht also die optische Aktivität des der Estergruppe benachbarten Kohlenstoffatoms verloren. In einem niedrigerem pH-Bereich kann jedoch die Base aus dem Perchlorat nicht freigesetzt werden.

Es wurde gefunden, dass, falls man das optisch aktive Hexahydro-indolochinolizium-perchlorat anstatt des bisher verwendeten Acrylsäureester-Derivates mit einer Verbindung von sehr aktiven elektrophilen Eigenschaften - wie das Akrolein der Formel VI - umsetzt, die Freisetzung der Base aus dem Perchlorat sich erübrigt und als Ergebnis der Reaktion eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel VII, ebenfalls in Form des Perchloratsalzes, erhalten wird.

In den weiteren Stufen des erfindungsgemässen Verfahrens bleibt die optische Aktivität des aus dem optisch aktiven Tryptophanester stammenden, an der Verknüpfungsstelle der Carboxygruppe anwesenden chiralen Zentrums so lange erhalten, bis ein weiteres der Konfiguration des Endproduktes entsprechenden chirales Zentrum ausgebildet wird. Nach dem erfindungsgemässen Verfahren geschieht dies bei der Umsetzung der optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel V mit dem Akrolein der Formel VI; in der entstandenen Verbindung der allgemeinen Formel VII bildet sich an der Verknüpfungsstelle des Substituenten R¹ in der Stellung 16 ein neues, der Konfiguration des Endproduktes entsprechendes chirales Zentrum. Die zur Bewahrung der optischen Aktivität dienende, im gewünschten Endprodukt bereits unnötige Carboxygruppe kann danach in einer beliebigen späteren Stufe der Synthese entfernt werden.

Als Folge dessen geht das an der Verknüpfungsstelle der Carboxygruppe anwesende chirale Zentrum zwar verloren, das Molekül besitzt jedoch schon die gewünschte optische Aktivität.

Die Umsetzung von den Verbindungen der allgemeinen Formel V ähnlichen racemischen Verbindungen mit Akrolein wurde zuerst von Schut und Mitarbeitern [J. Org. Chem. 34, 330 (1969)] racemische Desalkyl-desalkoxycarbonyl-Derivate und von Buzás und Mitarbeitern [Tetrahedron 34, 3001-3004 (1978)] für racemische Desalkoxycarbonyl-Derivate beschrieben. In keinem der zitierten Literaturstellen wurden jedoch optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet und optisch aktive Endprodukte hergestellt; weiterhin, keines der obigen Verfahren wurde durch die in den erfindungsgemässen Verfahren vorkommenden, meist neuen optisch aktiven Zwischenprodukte durchgeführt.

Auf anderen Gebieten der Alkaloidenchemie wurden bereits Versuche zur Ausarbeitung von aus dem in der Natur vorkommenden L-Tryptophan herausgehenden asymmetrischen Synthesen vorgenommen. Bei diesen Synthesen hat jedoch die Entfernung der am chiralen Zentrum anwesenden und die optische Aktivität mit sich tragenden Carbonsäureestergruppe am Ende der Synthese ein grosses Problem bereitet. Nach einer Methode wurde aus dem Ester zuerst mit methanolischem Ammoniak ein Säureamid hergestellt, welches mit Phosphoroxchlorid in Pyridin und Dimethylformamid in das Nitril überführt wurde; in der nächsten Stufe wurde die Nitrilpropylgruppe mit Natriumborhydrid in Äthanol und Pyridin entfernt. Die Gesamtausbeute der obigen drei Stufen betrug 36% [Okamura und Mitarbeiter: Chem. Pharm. Bull. 26, (8), 2305-2311 (1978)]. Nach einer anderen Methode wurde die Estergruppe zuerst durch alkalische Verseifung in die Carbonsäure überführt, aus welcher ein Carbamat hergestellt und die letztere Gruppe durch Erhitzen zum Sieden mit Natriumborhydrid in Äthanol entfernt wurde [Yamada und Mitarbeiter: Tetrahedron 19, 1605-1608 (1976)].

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können aus optisch aktivem Tryptophan nach dem in der Zeitschrift für Physiologische Chemie 52 214 (1907) beschriebenen Verfahren hergestellt werden; das optisch aktive Tryptophan kann z. B. mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Säure – zweckmässig Salzsäure – bei Raumtemperatur behandelt werden. Ein Vorteil der erfindungsgemässen Verfahren besteht darin, dass zur Herstellung optisch aktiver Endprodukte mit der gewünschten Konfiguration optisch aktive Ausgangsstoffe mit der in der Natur vorkommenden Konfiguration geeignet sind.

Der Ausgangsstoff der allgemeinen Formel III kann unter Anwendung des aus dem entsprechenden 2-Alkyl-pentanolyl erhaltenen Valeriansäure-Derivat [Tetrahedron 33, 1803 (1977)] z. B. mit Thionylchlorid hergestellt werden [Acta Chim. 99, 73–80 (1979)].

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III kann in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Zu diesem Zweck können z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Benzol, Toluol usw.) dienen. Die Umsetzung wird erfindungsgemäss in Gegenwart eines Säurebindemittels verwirklicht. Als Säurebindemittel können verschiedene Basen (wie Trialkylamine, z. B. Triäthylamin usw.) eingesetzt werden. Nach einer vorteilhaften Ausführungsform dieses Verfahrens wird die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III in Gegenwart von Pyridin durchgeführt, welches sowohl als Lösungsmittel wie auch als Säurebindemittel dient.

Die Reaktionstemperatur beträgt meistens etwa 20–25 °C.

Die zur Cyclisierung führende Dehydratisierung der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel IV wird vorzugsweise mit Hilfe eines starken Dehydratisierungsmittels durchgeführt. Als starke Dehydratisierungsmittel können mit Sauerstoff und/oder Halogen gebildete Phosphorverbindungen verwendet werden, die Phosphorperoxyd, Phosphorpentachlorid, Polyphosphorsäure oder wasserfreies Zinkchlorid, vorteilhaft Phosphorchlorid, umfassen. Die zur Cyclisierung führende Dehydratisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV wird normalerweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Reaktionsmedium können gegebenenfalls substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Benzol, Toluol, Xylol, Nitrobenzol), gegebenenfalls substituierte aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Tetralin, Chloroform, usw.) dienen. Die unter Cyclisierung ablaufende Dehydratisierung wird in der Regel unter Wasserausschluss, vorzugsweise bei einer Temperatur von 80–90 °C durchgeführt. Bei der darauffolgenden Behandlung wird als schwache Base gewöhnlich eine verdünnte wässrige Lösung eines Alkalimetallbicarbonats (z. B. Natriumbicarbonat) verwendet. Die Behandlung mit der schwachen Base wird zweckmässig bei 10–25 °C während einer Periode von beispielsweise 10–24 Stunden vollzogen.

Die Umsetzung der optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel V mit dem Akrolein wird gewöhnlich in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Wasserausschluss durchgeführt. Als Reaktionsmedium können gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform, Chlorbenzol usw.) verwendet werden. Die Umsetzung wird in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Alkalimetall-tert.-butylats (vorteilhaft Kalium-tert.-butylat) durchgeführt. Die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 10–25 °C.

Die Oxydation der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel VII kann z. B. mit Chromtrioxyd, Mangan-dioxyd, Pyridin-chlor-chromat oder Pyridin-dichromatkomplex oder auf Kieselgel niedergeschlagenem Chromtrioxyd durchgeführt werden. Die Oxydation wird vorzugsweise un-

ter milden Reaktionsbedingungen unter Wasserausschluss in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Reaktionsmedium können z. B. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan) dienen. Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich 15–25 °C.

Die selektive Reduktion der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel VIII wird beispielsweise mit einem Reduktionsmittel durchgeführt, welches zur Sättigung der im Ring anwesenden Doppelbindung geeignet ist, ohne die anderen reduzierbaren Gruppen des Moleküls zu beeinträchtigen. Zu diesem Zweck kann z. B. Natriumborhydrid im Alkohol, Zink in einem Gemisch von Essigsäure und Wasser eingesetzt werden. Die selektive Reduktion kann auch katalytisch in Gegenwart eines Palladium/Kohle Katalysators durchgeführt werden. Verwendet man als Reduktionsmittel z. B. Natriumborhydrid, so wird ausschliesslich die optisch aktive Trans-Verbindung der allgemeinen Formel IXa erhalten. Bei der Anwendung von z. B. Zink als Reduktionsmittel erhält man in der Regel ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln IXa und IXb mit einem überwiegenden Anteil an der optisch aktiven Cis-Verbindung der allgemeinen Formel IXb. Falls man die Reduktion z. B. durch katalytische Hydrierung durchführt, erhält man ebenfalls ein Gemisch, in welchem jedoch die Trans-Verbindung der allgemeinen Formel IXa vorwiegt. Das erhaltene Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln IXa und IXb kann nach an sich bekannten Methoden in die beiden Isomere aufgetrennt werden und in die nächste Stufe des erfindungsgemässen Verfahrens können die einzelnen Isomere eingeführt werden. Erfindungsgemäss wird jedoch in der nächsten Stufe des erfindungsgemässen Verfahrens das Gemisch der beiden Verbindungen der allgemeinen Formeln IXa und IXb ohne Isolierung eingesetzt. Die Reduktion wird meistens in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Die Wahl des Lösungsmittels hängt von dem verwendeten Reduktionsmittel ab. Wird die Reduktion z. B. mit Natriumborhydrid oder auf katalytischem Wege durchgeführt, können als Reaktionsmedium z. B. aliphatische Alkohole mit 1–6 Kohlenstoffatomen (z. B. Methanol) eingesetzt werden. Die z. B. mit Zink durchgeführte Reduktion kann vorteilhaft in einer Alkancarbonsäure mit 1–6 Kohlenstoffatomen (wie Essigsäure) oder einem Gemisch einer solchen Säure mit Wasser verwirklicht werden. Die Reaktionstemperatur liegt normalerweise zwischen –5 °C und +25 °C.

Die Hydrolyse des Gemisches der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln IXa und IXb wird vorteilhaft in Gegenwart eines alkalischen Mittels durchgeführt. Als alkalische Mittel können z. B. wässrige Lösungen von Alkalimetallhydroxyden (wie Lithiumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd) oder Erdalkalimetallhydroxyden (z. B. Calciumhydroxyd, Bariumhydroxyd) usw. Verwendung finden. Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Hydrolyse werden die Verbindungen in einem aliphatischen Alkohol mit 1–6 Kohlenstoffatomen gelöst, der erhaltenen Lösung wird eine wässrige Alkalimetallhydroxydlösung zugefügt und das Gemisch wird 2–4 Stunden lang bei 70–100 °C zum Sieden erhitzt.

Das Gemisch der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel Xa und Xb wird mit einem anorganischen Oxyhalogenid – wie Thionylchlorid oder vorteilhaft Phosphoroxychlorid – behandelt; die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Überschuss von Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel durchgeführt. Die Temperatur der Decarbonylierungsreaktion beträgt im allgemeinen 20–100 °C. Die selektive Reduktion des nach der Decarbonylierung erhaltenen Produktes wird beispielsweise mit Natriumborhydrid in einem 1–6 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Al-

kohol – vorteilhaft in Methanol – durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich zwischen $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Oxydation der optisch aktiven Verbindung der Formel Ib oder des Isomergemisches aus Verbindungen Ia und Ib zu Verbindungen der Formel XI wird beispielsweise mit Bleitetraacetat oder 2,3-Dichlor -5,6- dicyano -1,4- benzochinon durchgeführt. Die Oxydation wird normalerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel verwirklicht. Im Falle der mit 2,3-Dichlor -5,6- dicyano -1,4- benzochinon durchgeführten Oxydation kann als Reaktionsmedium ein gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierter aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoff wie z.B. Dichlormethan, verwendet werden. Bei der bevorzugten Verwendung von Bleitetraacetat als Oxydationsmittel können als Reaktionsmedium gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierte Alkancarbonsäure, wie z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure usw. dienen. Die Oxydation wird meist bei einer Temperatur von $0\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die selektive Reduktion der optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel XI wird beispielsweise mit einem Reduktionsmittel durchgeführt, welches zur Sättigung der im Ring anwesenden Doppelbindung fähig ist, jedoch ohne die anderen reduzierbaren Gruppen des Moleküls zu beeinträchtigen. Zu diesem Zweck kann z.B. Natriumborhydrid in Alkohol, oder Zink in einem Gemisch von Essigsäure und Wasser dienen, oder man kann in Gegenwart eines Palladium-Kohle Katalysators katalytisch hydrieren. Bei der bevorzugten Anwendung von Natriumborhydrid werden ausschliesslich die Trans-Verbindungen der allgemeinen Formel Ia erhalten.

Verwendet man z.B. als Reduktionsmittel Zink und eine Säure, wird ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib erhalten, in welchem das Cis-Produkt der allgemeinen Formel Ib als überwiegende Komponente enthalten ist. Die katalytische Hydrierung ergibt gewöhnlich ein Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib, mit einem überwiegenden Anteil an der Trans-Verbindung der allgemeinen Formel Ia. Ein erhaltenes Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib kann nach an sich bekannten Methoden in die beiden Isomere aufgetrennt werden.

Die basische Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII kann Hilfe einer wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxyds (z.B. Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd usw.) in einem inerten, mit Wasser vermischbaren organischen Lösungsmittel (wie 1–4 Kohlenstoffatome enthaltende aliphatische Alkanole usw.) durchgeführt werden. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur (zwischen $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $35\text{ }^{\circ}\text{C}$) vollzogen werden.

Die selektive Decarboxylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel XII kann thermisch, bei einer Temperatur von $150\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$, – vorteilhaft zwischen 165 und $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ – zweckmässig in einem hochsiedenden inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium kann ein beliebiges, zwischen 150 und $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ siedendes inertes organisches Lösungsmittel verwendet werden (z.B. Dekalin, Tetralin, Chinolin, Isochinolin usw.). Die selektive thermische Decarboxylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel XII kann vorteilhaft in Dekalin durchgeführt werden.

Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel XII kann mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder unter Anwendung von chemischen Reduktionsmitteln durchgeführt werden. Falls die Reduktion mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff durchgeführt wird, können als Hydrierungskatalysator Metalle (z.B. Palladium, Platina, Eisen, Kupfer, Kobalt, Chrom, Zink, Molybden, Wolfram) und Oxyde derselben verwendet werden. Die katalytische Hydrierung kann

auch in Gegenwart von auf die Oberfläche eines Trägers aufgebrachten Katalysatoren vollzogen werden. Als Träger können vor allem Kohle (insbesondere Knochenkohle) Kieselsäure, Aluminiumoxyd, Alkalimetallsulfate oder Alkalimetallcarbonate eingesetzt werden. Die katalytische Hydrierung kann in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Wasser, wässrige Alkalimetallhydroxydlösungen, Alkohole, Äthylacetat, Dioxan, Eisessig, Dimethylacetamid, Dimethylformamid oder deren Gemische) durchgeführt werden. Die Reduktion kann auch mit Hilfe von chemischen Reduktionsmitteln durchgeführt werden. Zu diesem Zweck können z.B. Komplexe Metallhydride (z.B. Borhydride, wie Alkalimetallborhydride, z.B. Natriumborhydrid; oder Aluminiumhydride, wie Alkalialuminiumhydride z.B. Lithiumaluminiumhydrid) Verwendung finden. Als Reaktionsmedium kann irgendwelches Lösungsmittel (z.B. Wasser, wässrige Alkohole, Acetonitril, vorteilhaft aliphatische Alkohole wie Methanol) dienen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens kann die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel XIII unter Anwendung eines Palladium/Knochenkohle Katalysators in einem inerten Lösungsmittel (wie Dimethylformamid) durchgeführt werden. Bei der katalytischen Hydrierung der Verbindung der allgemeinen Formel XIII entsteht ein Epimergemisch, welches zum überwiegenden Teile das Cis-Isomer enthält. Falls man die Hydrierung in Gegenwart von Palladium/Knochenkohle als Katalysator in Dimethylformamid durchführt, entsteht auf stereoselektive Weise das entsprechende C/D cis-anellierte 12 β aH-Epimer, wobei das entsprechende 12 β bH-Epimer nur als Nebenprodukt gebildet wird.

Nach einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird die Carbonsäure der allgemeinen Formel XIII zuerst in einen entsprechenden Ester überführt und dann der oben beschriebenen Reduktion unterworfen.

Die Veresterung sowohl der Verbindungen der allgemeinen Formel XIII als auch der entsprechenden Oktahydro-Derivate kann auf Grund des in der ungarischen Patentschrift Nr. 171 660 beschriebenen Ausführungsbeispiels durchgeführt werden. Der entsprechende Methylester kann vorteilhaft in bekannter Weise so hergestellt werden, dass man die entsprechende Säure in einem inerten organischen Lösungsmittel (z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan) mit Diazomethan umsetzt.

Das Gemisch der Isomere der allgemeinen Formel XIV kann in an sich bekannter Weise (z.B. nach preparativer Schichtchromatographie) in die einzelnen Isomere aufgetrennt werden.

Die Cyclisierung der unter die allgemeine Formel XIV fallenden optisch aktiven Cis (1 α , 12 α) Verbindung kann in an sich bekannter Weise (z.B. unter Anwendung eines Alkalimetallhydrids, z.B. des Natriumhydrids) durchgeführt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib können erwünschtenfalls weiteren Reinigungsmassnahmen (z.B. Umkristallisierung) unterworfen werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib können erwünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt werden. Als salzbildende Säure können anorganische Säuren (wie Halogenwasserstoffe, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoff usw.; Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perhalogensäure, wie Perchlorsäure), organische Carbonsäure (Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Benzoesäure, Zimtsäure usw.), Alkylsulfonsäuren (wie Methansulfonsäure), Arylsulfonsäuren (wie p-Toluol-sulfonsäure) Cyclohexylsulfonsäuren; Asparaginsäure, Glutamin-

säure, N-Acetyl-asparaginsäure, N-Acetylglutaminsäure usw. verwendet werden.

Die Salzbildung wird vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel (z.B. zweckmässig in einem 1–6 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Alkohol, wie Methanol usw.) durchgeführt, indem man die optisch aktive Base der allgemeinen Formel Ia oder Ib in dem genannten Lösungsmittel auflöst und das Gemisch durch Zugabe der entsprechenden Säure schwach sauer macht (etwa pH = 6). Das gebildete Salz der optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder Ib kann aus dem Reaktionsgemisch durch Zugabe eines mit Wasser nicht vermischbaren organischen Lösungsmittels (z.B. Diäthyläther) ausgefällt und danach isoliert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib können auf die in der ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634 beschriebene Weise z.B. in die entsprechenden (+)-Apovinkaminsäureester überführt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten optisch aktiven Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln VII, VIII, IXa, IXb, Xa, Xb, XI, XII und XIII sind neue Verbindungen. Die optisch aktiven Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln IV und V, in welchen R² von der Isopropylgruppe verschieden ist, sind ebenfalls neu.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemässen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

(Herstellung von Ausgangsmaterial)

(+)-L-Tryptophan-methylester-hydrochlorid

20,0 g (0,098 Mol) L-Tryptophan werden bei Raumtemperatur mit 180 ml, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Methanol bis vollständigem Auflösen gerührt (etwa 2 Stunden). Das ausgeschiedene Hydrochlorid wird abfiltriert und dreimal mit je 20 ml Äther gewaschen. Es werden 27,0 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 87,8%. F.: 214 °C (ist mit dem in der Literatur angegebenen Wert identisch).

IR (KBr): 3250 (NH); 1740⁻¹ (CO).

$$(\alpha)_{\text{D}}^{24} = +16^{\circ} \text{ (c = 1,00 Wasser).}$$

Beispiel 2

(+)-L-N-(2-Äthyl-5-chlor-pentanoyl)-tryptophan-methylester

10,0 g (0,039 Mol) des nach Beispiel 1 hergestellten (+)-L-Tryptophan-methylester-hydrochlorids werden in 75 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, worauf 8,05 g (0,044 Mol) 2-Äthyl-5-chlor-valerinsäurechlorid tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 4 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand dreimal mit je 5 ml Wasser verrieben. Es werden 11,22 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 77,8%. F.: 97–100 °C (Methanol-Wasser).

$$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +24^{\circ} \text{ (c = 1,00, Dichlormethan);}$$

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

Analyse auf die Formel C₁₉H₂₆N₂O₃Cl (Mol. Gew. 365,87)
gerechnet: C 62,37%, H 7,16%, N 7,65%, Cl 9,69%;
gefunden: C 62,56%, H 6,99%, N 7,67%, Cl 9,52%.
IR (KBr): 3250 (NH); 1720 (CO₂CH₃); 1630 cm⁻¹ (CH-CO).

Beispiel 3

(+)-1-Äthyl-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat

5,00 g (13,7 Millimole) des nach Beispiel 2 hergestellten (+)-L-N-(2-Äthyl-5-chlor-pentanoyl)-tryptophanmethylesters werden in 100 ml wasserfreiem Benzol suspendiert, wonach der Suspension 5,81 ml (9,75 g, 63,75 Millimole) Phosphoroxchlorid zugegeben werden. Das Gemisch wird 5 Stunden lang unter ständigem Rühren zum Rückfluss erhitzt und danach unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird zweimal mit je 10 ml Petroläther gewaschen, in 100 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit einer 5%-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht (pH = 7,5). Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eine Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 6 ml Methanol gelöst und die Lösung mit etwa 1 ml einer 70%-igen wässrigen Perchlorsäurelösung angesäuert (pH = 5). Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, zweimal mit je 1 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden 2,3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 40,85%.

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

Nach Einengen der Mutterlauge wird eine weitere Menge (1,0 g, 17,76%) der im Titel genannten Verbindung erhalten.

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

Gesamtausbeute: 58,61%; optische Reinheit 83%.

Das erhaltene Produkt (2,3 g) wird aus Methanol mehrmals umkristallisiert. Das erhaltene Produkt ist optisch am reinsten.

F.: 219–220 °C (Methanol)

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +92^{\circ} \text{ (c = 1,11, Dichlormethan);}$$

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

40 Analyse auf die Formel C₁₉H₂₃N₂O₆Cl (Mol. Gew. 410,85)
gerechnet: C 55,54%, H 5,64%, N 6,82%;
gefunden: C 55,34%, H 5,84%, N 7,08%.
IR (KBr): 3200 (NH); 1735 (CO₂CH₃); 1600 cm⁻¹ (C = N).

Beispiel 4

(+)-14-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-3-dehydro-E-homoburnamenin-4-ium-perchlorat

2,0 g (4,87 Millimole) des nach Beispiel 3 hergestellten (+)-1-Äthyl-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorats werden in 12 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, worauf der Lösung 0,6 ml frisch destilliertes Akrolein (0,506 g, 9,04 Millimole) zugegeben werden. Die erhaltene Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe einer Suspension von 28 g (0,25 Millimole) Kalium-tert.-butylat und 6 ml Dichlormethan wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden lang stehengelassen, zweimal mit je 10 ml Wasser geschüttelt, und die 60 Phasen werden getrennt. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Gewicht des Rückstandes beträgt 2,0 g. Ausbeute: 88,1% der im Titel genannten Verbindung. Das 65 Produkt kann ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

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

IR (KBr): 3350 (OH); 1740 (CO₂CH₃); 1590 cm⁻¹ (C = H).

Beispiel 5

Herstellung von (+)-14-Hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat

Man verfährt wie im Beispiel 4, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 2,0 g (4,56 Millimole) (+)-1-Äthyl-6-isopropoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (Acta Chim. Hung. 99, 73 (1979)) verwendet. Das erhaltene ölige Rohprodukt wird aus 5 ml eines Gemisches von Äthanol und Isopropanol (1:1) kristallisiert. Es werden 1,00 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 44,2%. F.: 182–183 °C.

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = 126^\circ;$$

$$(\alpha)_{546}^{22} = 172^\circ (c = 0,952, \text{Dichlormethan})$$

IR (KBr): 3400 (OH); 1730 (CO); 1580 cm^{-1} (C=N).

Analyse auf die Formel $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}$ (Mol. Gew. 494,97) gerechnet: C 58,23%, H 6,31%, N 5,66%;
gefunden: C 58,18%, H 6,28%, N 5,44%.

Die Mutterlauge wird stehengelassen. Es scheidet eine weitere Menge von 0,6 g (Gesamtausbeute 70,8%) der im Titel genannten, jedoch racemischen Verbindung aus. F.: 171–172 °C

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

Beispiel 6

Herstellung von (+)-5-Methoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

Einer Lösung von 2,0 g (4,28 Millimole) des nach Beispiel 4 hergestellten (+)-14-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorats in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan wird ein KG-HR Adsorbent – welches 8,0 g frisch hergestelltes Chromtrioxyd enthält – zugegeben [E. Santiello, F. Ponti, A. Momrocchi: Synth. 1978, 534]. Das Reaktionsgemisch wird 8–10 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Oxydationsmittel wird filtriert, dreimal mit 20 ml einer, 2% Methanol enthaltenden Dichlormethan-Methanol Mischung gewaschen. Die erhaltene Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Es werden in Form eines öligen Rückstandes 1,69 g des (+)-5-Methoxycarbonyl-14-oxo-3-dehydro-E-homo-eburnamenin erhalten.

IR (KBr): 1740 (Ester CO); 1720 (Amid CO); 1610 und 1540 cm^{-1} (C=N).

Das erhaltene Produkt wird in einem Gemisch von 20 ml Methanol und 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0–5 °C unter Kühlen mit 200 mg Natriumborhydrid reduziert. Der Lösung werden 0,5 ml Essigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der ölige Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer 5%-igen wässrigen Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht (pH = 7,5) und dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die Phasen werden getrennt, die organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand (1,2 g) kann nach zwei verschiedenen Methoden gereinigt werden.

A) Die im Titel genannte rohe Verbindung wird durch preparative Schichtchromatographie gereinigt (KGPF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:3; Eluieren mit Äther). Aus der Zone mit einem höheren R_f Wert werden 700 mg (44,8%) der von chemischer Hinsicht reinen Titelverbindung hergestellt

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

Optische Reinheit 62,5%.

B) Das nach der Reduktion erhaltene Rohprodukt wurde aus 6 ml Äthanol umkristallisiert. Es werden 500 mg (32,1%) der Titelverbindung erhalten.

$$(\alpha)_{546}^{22} = 90^\circ (c = 1,00, \text{Dichlormethan}).$$

Optische Reinheit 86,5%.

Nach zweiter Umkristallisierung:

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

10 Dieser Wert ändert sich nicht nach weiteren Umkristallisierungen.

F.: 168–170 °C

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

MS (m/e): 366 (M^+ , 27); 365 (3); 351 (%); 337 (4,5);

15 307 (100); 305 (10); 263 (8); 251 (3).

Aus der Mutterlauge der ersten Umkristallisierung werden noch 200 mg der im Titel genannten, jedoch racemischen Verbindung erhalten.

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

F.: 133–134 °C.

Chemische Gesamtausbeute (auf 700 mg bezogen) 46,2%.

Beispiel 7

25 Optisch aktives und racemisches 14-Oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat

Einer Lösung von 400 mg (0,81 Millimole) des nach Beispiel 5 hergestellten (+)-14-Hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat und

30 20 ml wasserfreiem Dichlormethan werden 1,8 g eines nach Beispiel 6 frisch hergestellten, Chromtrioxyd enthaltenden KG-HR Adsorbenten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8–10 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, das Oxydationsmittel wird abfiltriert und dreimal mit je 4 ml, 2% Methanol enthaltendem Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Als Rückstand werden 230 mg der öligen Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 57,5%.

40 IR (KBr): 1730, 1710 (CO Ester; N-CO); 1601 cm^{-1} (C=N).

Die optisch aktive Titelverbindung kann durch Kristallisation nicht gereinigt werden. Zwecks Bestimmung der Struktur dieser Verbindung wird deshalb die obige Oxydationsreaktion unter Anwendung von 400 mg optisch inaktivem (racemischem) (+)-14-Hydroxy-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat als Ausgangsstoff durchgeführt. Nach Umkristallisierung des Rohproduktes aus 2 ml einer Mischung von Äthanol und Isopropanol (1:1) werden 200 mg (+)-14-Oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat erhalten.

Ausbeute: 50,1%.

F.: 198–201 °C.

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

Beispiel 8

Herstellung von (+)-Isopropoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

60 230 mg (0,47 Millimole) des nach Beispiel 7 hergestellten optisch aktiven 14-Oxo-5-isopropoxycarbonyl-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-3-ium-perchlorats werden in 4 ml Methanol gelöst und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5 °C mit 30 mg Natriumborhydrid reduziert. Dem Reaktionsgemisch werden 0,1 ml Essigsäure zugegeben. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer 5%-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf

pH 7,5 gestellt. Die alkalische Lösung wird dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat unter vermindertem Druck lösungsmittelfrei gemacht. Der Rückstand wird durch preparative Schichtchromatographie gereinigt (KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:3; Eluieren mit Äther).

Aus der Zone mit höchsten R_F Wert werden 165 mg der öligen Titelverbindung erhalten.

Ausbeute 90%.

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +57^{\circ}$ (c = 0,172, Dichlormethan).

IR (KBr): 1720–1695 cm⁻¹ (Ester CO, Säureamid CO).
MS (m/e, %): 394 (M⁺, 21); 366 (0,4); 351 (5,4); 337 (2,5); 307 (100); 263 (3,6).

Beispiel 9

Herstellung von (+)-1- α -Äthyl-1- β -carboxyäthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7,12,12 β -octahydro-indolo [2,3-a] chinolizin

A) 500 mg des nach der Methode A) vom Beispiel 6 hergestellten, durch preparative Schichtchromatographie gereinigten (+)-5-Methoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-eburnamenin-(3 β , 16 α)-s ($\alpha)_{\text{D}}^{22} = 65^{\circ}$) werden in 6 ml Äthanol gelöst.

Nach Zugabe einer Lösung von 340 mg (6,06 Millimole) Kaliumhydroxyd und 0,8 ml Wasser wird das Gemisch 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, dem Rückstand werden 2 ml eiskaltes Wasser gegeben und das Gemisch wird unter ständigem Kühlen mit einer 50%-igen wässrigen Essigsäurelösung auf pH 5 angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert, fünfmal mit je 2 ml Wasser gewaschen und getrocknet, fünfmal mit je 2 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 410 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. F.: 81,5%.

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +41^{\circ}$ (c = 1,00, Dimethylformamid).

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).

B) Aus 500 mg (1,36 Millimole) nach der Methode B) vom Beispiel 6 hergestellten (+)-5-Methoxycarbonyl-14-oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α) ($\alpha)_{\text{D}}^{22} = 90^{\circ}$) werden nach der Methode A) vom Beispiel 9 430 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 83,3%.

F.: 170 °C (Zersetzung vom 170 °C).

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +54^{\circ}$;

$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +62,5^{\circ}$ (c = 0,528, Dimethylformamid).

Beispiel 10

Herstellung von (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

250 mg (0,676 Millimole) des nach Beispiel 9 hergestellten (+)-1- α -Äthyl-1- β -carboxyäthyl-6-carboxy-1,2,3,4,

6,7,12,12 β -octahydro-indolo [2,3-a] chinolizins ($\alpha)_{\text{D}}^{22} = +41^{\circ}$) werden bei 0 °C in 3 ml Phosphoroxchlorid gelöst.

Die Lösung wird bei Raumtemperatur einen Tag stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung unter Kühlen mit einer konzentrierten wässrigen Ammoniumhydroxydlösung auf pH 9 gestellt; die wässrige Phase wird abgetrennt, dreimal mit 4 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rück-

stand wird in 4 ml Methanol gelöst und bei 0–5 °C mit 20 mg Natriumborhydrid reduziert. Dem Rückstand wird 0,1 ml Essigsäure zugegeben und es wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 2 ml Wasser gelöst, der Rückstand mit einer 5%-igen wässrigen Natriumcarbonatlösung auf pH 7,5 gestellt und dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird durch preparative Schichtchromatographie gereinigt. [KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:3; R_F Endprodukt R_F Ausgangsstoff; Eluierungsmittel: Äther (Endprodukt), Methanol (Ausgangsstoff)]

Es werden 13 mg der Titelverbindung und 40 mg des un-

veränderten Ausgangsstoffes erhalten.
CD (EtOH, λ_{max} , nm, ($\Delta \epsilon$)) = 301,5 (–0,203); 288 (0); 272 (+0,97); 237 (+1,66); 223,5 (0); 212 (–2,5).

Das aus dem (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin 3 β , 16 α) hergestellte Hydrochlorid schmilzt bei 237–238 °C (aus 20 Methanol).

Beispiel 11

(+)-14-Oxo-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat

A) Einer Lösung von 500 mg (1,62 Millimole) (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 α , 16 α) (hergestellt nach der ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634) und 5 ml Trifluoressigsäure werden unter Eiskühlen und Rühren 850 ml (1,62 Millimole) 85%-iges Bleitetraazetat zugegeben. Die entstandene homogene Lösung wird bei dieser Temperatur eine Stunde lang stehengelassen. Das Gemisch wird in 10 ml eiskaltes Wasser gegossen. In die Lösung wird Schwefelwasserstoffgas geleitet, das ausgeschiedene Blei(II)sulfid wird filtriert, und mit 2 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Mutterlauge wird mit einer konzentrierten Ammoniumhydroxydlösung unter Eiskühlung und Umrührung auf pH 9 gestellt und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Das zurückgebliebene Öl (456 mg) wird in 2 ml Methanol gelöst, der pH der Lösung wird mit einer 70%-igen wässrigen Perchlorsäurelösung auf 5 eingestellt. Die ausgeschiedene Titelverbindung wird filtriert, mit 1 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden 380 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 57,6%. F.: 215–217 °C (aus Methanol).

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +153^{\circ}$;

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +196^{\circ}$ (c = 0,82, Dichlormethan).

IR (KBr): 1705 (Amid CO); 1605 und 1540 cm⁻¹ (C=N).

B) Man verfährt wie im Beispiel 11 A) mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 100 mg (0,32 Millimole) des nach Beispiel 10 hergestellten (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α) verwendet. Es werden 72 mg der Titelverbindung erhalten. F.: 203 °C. Ausbeute 55%.

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +77^{\circ}$;

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +98^{\circ}$ (c = 0,82, Dichlormethan).

Optische Reinheit 50%.

Das IR-Spektrum der so hergestellten Verbindung ist mit demselben des nach der Methode A) hergestellten Produktes mit einer optischen Reinheit von 100% identisch.

Beispiel 12

(+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

Einer Lösung von 500 mg (1,62 Millimole) des nach der

ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634 hergestellten (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenins (3 β , 16 α) und 10 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung eine Lösung von 408 mg (1,8 Millimole) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon und 10 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen und danach mit 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand in einem Gemisch von 5 ml Methanol und 10 ml Dichlormethan gelöst. Der Lösung werden bei 0 °C 40 mg Natriumborhydrid und nach 15 Minuten 0,2 ml Essigsäure zugegeben, worauf die entstandene Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird in 4 ml Wasser gelöst und der pH der Lösung mit einer 5%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung auf 7,5 eingestellt. Die schwach alkalische Lösung wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennten und vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und filtriert, das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch preparative Säulenchromatographie gereinigt (KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:3; Eluierungsmittel Äther; R_F Endprodukt > R_F Ausgangsstoff).

Es werden 100 mg (25%) der im Titel genannten Verbindung und 220 mg (44%) des Ausgangsstoffes erhalten.

F.: 121–122 °C (Isopropanol)

$$(\alpha)_{\text{D}}^{22} = +138^\circ;$$

$$(\alpha)_{546}^{22} = +179^\circ (c = 1,00, \text{Dichlormethan}).$$

Die IR und MS Werte des Produktes sind mit jenen der entsprechenden racemischen Verbindung identisch (siehe ungarische Patentanmeldung Nr. RI-634).

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

Auf Grund der CD Spektren hat sich das Produkt mit der nach Beispiel 10 hergestellten Verbindung identisch erwiesen.

Beispiel 13

(+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

Einer Lösung von 250 mg (0,61 Millimole) des nach der Methode A) des Beispiels 11 hergestellten (+)-14-Oxo-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorats und 10 ml Methanol werden unter Eiskühlung und ständigem Umrühren 30 mg Natriumborhydrid zugegeben. Nach 15 Minuten wird dem Reaktionsgemisch 0,1 ml Essigsäure zugefügt, worauf die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt wird. Der Rückstand wird zwischen 2 ml einer 5%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung und 4 ml Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird aus 1 ml Isopropanol kristallisiert. Es werden 170 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Das Produkt ist mit der im Beispiel 12 beschriebenen Verbindung in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften identisch. Ausbeute 90%.

Beispiel 14

(+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 β , 16 α)

200 mg (0,49 Millimole) des nach der Methode A) des Beispiels 11 hergestellten (+)-14-Oxo-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorats werden in einem Gemisch von 5 ml Essigsäure und 10 ml Wasser gelöst. Der Lösung werden unter ständiger Umrührung 700 mg Zinkstaub zugegeben. Die Umrührung wird 24 Stunden lang fortgesetzt,

worauf das Gemisch filtriert und das Filtrat dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung ausgeschüttelt, die organische Phase wird abgetrennt, mit 3 ml Wasser gewaschen, auf festem wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird lösungsmittelfrei gemacht. Der erhaltene ölige Rückstand (140 mg) wird durch preparative Säulenchromatographie gereinigt (KG-PF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:2; Eluierungsmittel: Aceton; R_F/3 β , 16 α > R_F/3 α , 16 α).

Nach Abtrennung werden 60 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Das Produkt ist mit der nach der ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634 hergestellten Verbindung in sämtlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften identisch. Ausbeute 38%.

Aus dem Reaktionsgemisch können auch 40 mg (26,4%) des (+)-14-Oxo-E-homo-eburnamenins (3 β , 16 α) isoliert werden. Das Produkt ist mit der im Beispiel 12 bzw. 13 beschriebenen Verbindung in sämtlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften identisch.

Beispiel 15

Optisch aktives und racemisches 5-Methoxycarbonyl-14-oxo-3-dehydro-E-homo-eburnamenin-4-ium-perchlorat

Man verfährt wie im Beispiel 7, mit dem Unterschied, dass man als Ausgangsstoff 2,00 g (4,28 Millimole) des nach Beispiel 4 hergestellten (+)-14-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-3-dehydro-eburnamenin-4-ium-perchlorat verwendet. Nach Entfernung des Oxydationsmittels und Eindampfen des Filtrats wird der ölige Rückstand (1,40 g) aus 5 ml eines Methanol-Dichlormethan Gemisches (5:1) kristallisiert. Es werden 0,30 g der racemischen Titelverbindung erhalten. Ausbeute 15,2%. F.: 179–181 °C.

IR (KBr): 1740 (CO₂CH₃); 1720 (Säureamid CO); 1540 cm⁻¹ (C=N).

Die bei der Umkristallisierung erhaltene Mutterlauge wird zur Trockne eingengt. Es werden in Form eines öligen Rückstandes 1,1 g des (+)-5-Methoxycarbonyl-14-oxo-3-dehydro-E-Homo-eburnamenin-4-ium-perchlorats erhalten. Ausbeute 55,7%. Gesamtausbeute 70,9%.

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

Beispiel 16

(+)-1 α -Äthyl-1 β -carboxyäthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat

750 ml (1,60 Millimole) des nach Beispiel 15 hergestellten optisch aktiven (+)-5-Methoxy-carbonyl-14-oxo-3-dehydro-eburnamenin-4-ium-perchlorats ($\alpha)_{546}^{22} = 204^\circ$) werden

in 15 ml Äthanol gelöst, worauf der Lösung eine Lösung von 310 mg (7,75 Millimole) Natriumhydroxyd in 1,5 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen wird. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Dem Rückstand werden 5 ml eiskaltes Wasser zugegeben, worauf der pH-Wert mit einer 70%igen wässrigen Perchlorsäurelösung unter ständiger Kühlung auf 5 eingestellt wird. Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert, zweimal mit je 2 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 480 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 68%.

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

IR (KBr): 3350 (OH, NH); 1680, 1600 cm⁻¹ (COOH). F.: 185–190 °C (Zersetzung)

Beispiel 17

(-) -1 α -Äthyl-1 β -carboxyäthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat

460 mg (0,95 Millimole) des nach Beispiel 16 hergestellten (+) -1 α -Äthyl-1 β -carboxyäthyl-6-carboxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorats

(α)₅₄₆²² = +40° werden in 5 ml Dekalin suspendiert und die Suspension wird in einem Ölbad von 180–185 °C 20 Minuten lang unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, filtriert, zweimal mit je 2 ml Äther gewaschen und getrocknet. Es werden 390 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 96%.

(α)₅₄₆²² = -18° (c = 1,00, Methanol).

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

Beispiel 18

(-) -1 α -Äthyl-1 β -methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahydro-indolo [2,3-a] chinolizin-hydrochlorid und (+) -1 α -Äthyl-1 β -methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahydro-indolo [2,3-a] chinolizin

390 mg (0,92 Mole) des nach Beispiel 17 hergestellten (-) -1 α -Äthyl-1 β -carboxyäthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorats werden in einem Gemisch von 2 ml Methanol und 2 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, worauf eine aus 1,2 g N-Nitroso-N-methyl-harnstoff in Dichlormethan hergestellten Diazomethanolösung unter Umrührung zugegeben wird. (A. Vogel: Practical Organic Chemistry 971 3. Ausgabe) Aus dem Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und in Gegenwart von 0,3 g eines Palladium/Kohle Katalysators hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der ölige Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung auf den pH Wert von 8 gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch preparative Schichtchromatographie gereinigt (Kg-PF₂₅₄₊₃₆₆; Benzol-Methanol 14:3; Eluierungsmittel Aceton).

$R_{F/1\alpha, 12b\alpha} < R_{F/1\alpha, 12b\beta}$

Aus dem in Form eines Öls isolierten Cis-Ester (1 α , 12b α)

werden mit Hilfe von mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Methanol 30 mg (10%) der im Titel genannten Verbindung isoliert.

Das Drehvermögen der Base beträgt:

(α)_D²² = -114° (c = 1,10, Dichlormethan)

Optische Reinheit 94%.

Das Produkt ist mit der in der ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634 beschriebenen Verbindung in ihren sämtlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch.

Durch nach preparativen schichtchromatographischen Methoden durchgeführte Reinigung wurde auch die im Titel genannte Trans-Verbindung (1 α , 12b β) isoliert. Ausbeute 15 mg (3%).

(α)₅₄₆²² = +78° (c = 0,52, Dichlormethan).

Optische Reinheit 86%.

Die IR und MS Data des Produktes stimmen mit jenen der in der ungarischen Patentanmeldung Nr. RI-634 beschriebenen entsprechenden racemischen Verbindung überein.

Beispiel 19

(+) -14-Oxo-E-homo-eburnamenin (3 α , 16 α)

58 mg (17,4 Millimole) des nach Beispiel 18 hergestellten (-) -1 α -Äthyl-1 β -methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydro-indolo [2,3-a] chinolizins werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Der Lösung wird eine 50%-ige ölige Suspension von 10 mg Natriumhydrid zugeführt, worauf das Reaktionsgemisch 5 Stunden lang unter Umrührung und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt wird. Das Gemisch wird abgekühlt, dreimal mit je 2 ml einer 2,5%-igen wässrigen Schwefelsäurelösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit einer konzentrierten Ammoniumhydroxidlösung auf den pH-Wert von 8 gestellt. Die alkalische Lösung wird dreimal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Schichten werden über wasserfreiem festem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wird aus 1,5 ml Methanol umkristallisiert. Es werden 34 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 65%.

(α)_D²² = +32,5° (c = 1,35, Dichlormethan)

F.: 152–154 °C.