



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 658 059 A5**

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 461/00**  
**C 07 D 455/00**

// (C 07 D 455/00, 209:00)

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

②① Gesuchsnummer: 11083/79

②② Anmeldungsdatum: 14.12.1979

③③ Priorität(en): 15.12.1978 HU RI 692

②④ Patent erteilt: 15.10.1986

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.10.1986

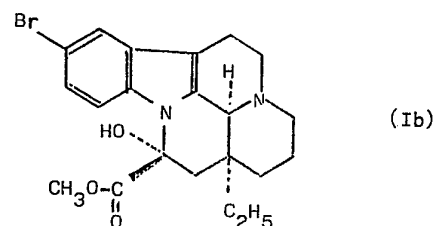
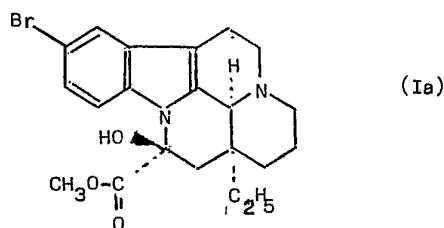
⑦③ Inhaber:  
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X  
(HU)

⑦② 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)  
Gyulai, Zsuzsanna, Budapest V (HU)  
Karpati, Egon, Dr., Budapest XII (HU)  
Szporny, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU)

⑦④ Vertreter:  
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.  
Sandmeier, Zürich

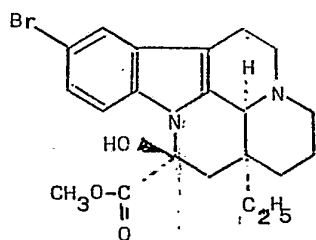
⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 10-Brom-vincaminen.**

⑤⑦ 10-Brom-vincamin (Ia) und 10-Brom-14-epivincamin (Ib), werden hergestellt, indem man die aus 1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-perchlorat freigesetzte Base mit 2-Acetoxy-acrylsäure-methylester umsetzt, das Produkt mit Perchlorsäure behandelt, dann das erhaltene 1-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-perchlorat in beliebiger Reihenfolge zur entsprechenden Octahydro-Verbindung reduziert und desacetyliert, das erhaltene Isomerengemisch in die Komponenten zerlegt und schliesslich das erhaltene 1α-Äthyl-9-brom-1β-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin oxydiert und gewünschtenfalls die erhaltenen 10-Brom-vincamin und 10-Brom-14-epivincamin Produkte von einander trennt und die 14-Epi-Verbindung epimerisiert.

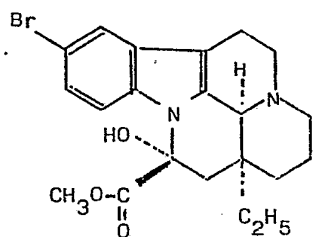


## PATENTANSPRÜCHE

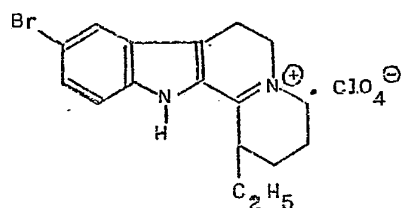
1. Verfahren zur Herstellung von 10-Brom-vincamin der Formel Ia



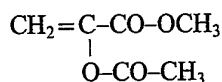
und/oder von 10-Brom-14-epivincamin der Formel Ib



sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man die aus dem 1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a]chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel III

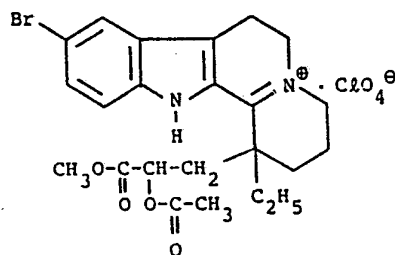


freigesetzte Base mit 2-Acetoxy-acrylsäure-methylester der Formel IV



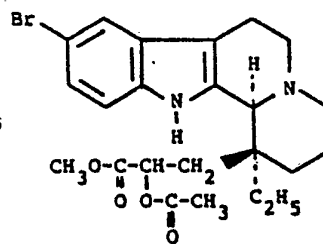
umsetzt und das Produkt mit Perchlorsäure behandelt, dann

a) die erhaltene Verbindung der Formel V



reduziert, das entstandene Isomerengemisch in die Komponenten zerlegt und das in überwiegender Menge erhaltene Isomer der Formel VI

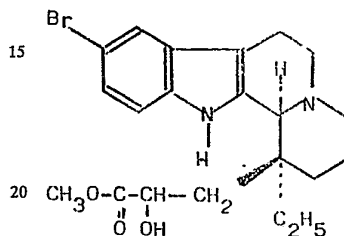
2



(Ia)

10

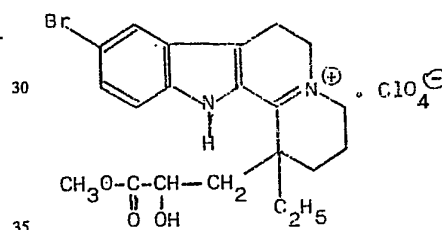
desacetyliert und das erhaltene Derivat der Formel VII



(Ib)

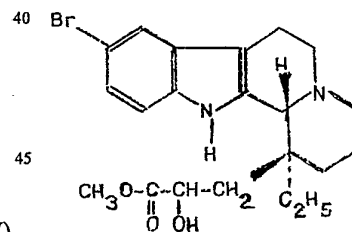
oxydiert, oder

b) die erhaltene Verbindung der Formel V zuerst desacetyliert, das erhaltene Produkt der Formel VIII



(III)

reduziert, die entstanden isomeren Verbindungen der Formel VII und IX

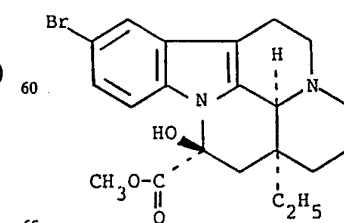


(IV)

voneinander trennt und das Isomer der Formel VII oxydiert, die auf obige Weise nach a) oder b) erhaltenen Produkte der Formeln Ia und/oder Ib, gewünschtenfalls nach Überführung in ein Säureadditionssalz, aus dem Reaktionsgemisch abtrennt.

2. Verfahren zur Herstellung von 10-Brom-vincamin der Formel Ia

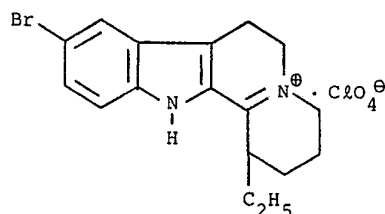
(V)



65

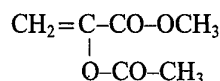
sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man die aus dem 1-Äthyl-9-brom-

1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel III



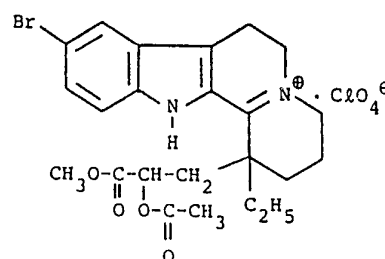
(III)

freigesetzte Base mit 2-Acetoxy-acrylsäure-methylester der Formel IV



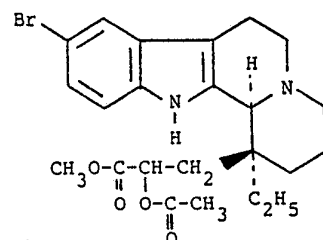
(IV)

umsetzt und das Produkt mit Perchlorsäure behandelt, dann  
a) die erhaltene Verbindung der Formel V



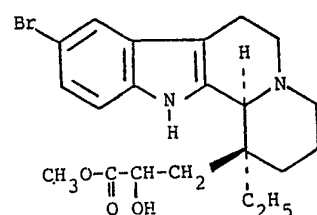
(V)

reduziert, das entstandene Isomerengemisch in die Komponenten zerlegt und das in überwiegender Menge erhaltene Isomer der Formel VI



(VI)

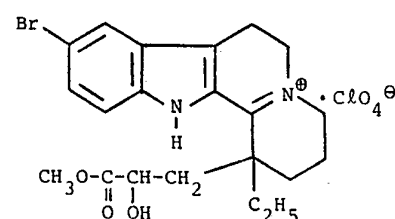
desacetyliert und das erhaltene Derivat der Formel VII



(VII)

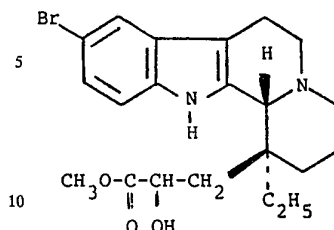
oxydiert, oder

b) die erhaltene Verbindung der Formel V zuerst desacetyliert, das erhaltene Produkt der Formel VIII



(VIII)

reduziert, die entstandenen isomeren Verbindungen der Formel VII und IX



(IX)

voneinander trennt und das Isomer der Formel VII oxydiert, die auf obige Weise nach a) oder b) erhaltenen Produkte der Formel Ib, gewünschtenfalls nach Überführung in ein Säureadditionssalz, durch Epimerisierung in die Verbindung der Formel Ia überführt.

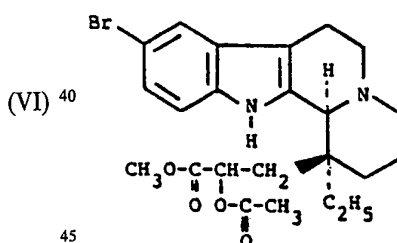
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel V bzw. VIII mit Natriumborhydrid, Ameisensäure, Triäthylammoniumformiat oder Zink und Essigsäure reduziert.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel VI bzw. V mit Salzsäure in Methanol oder mit Natriummetholat desacetyliert.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxydation mit auf Celluloseacetat, -butyrat oder -propionat aufgebrachtem Silberoxyd oder mit Mangan(IV)-oxyd in organischen Lösungsmitteln durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel Ib durch Behandeln mit einem Alkalimetall-alkoholat epimerisiert.

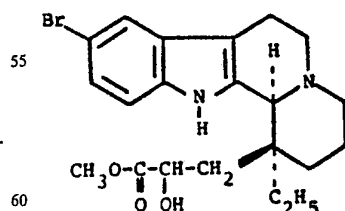
7. 1α-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin der Formel VI



(VI)

und Säureadditionssalze davon als Zwischenprodukt im Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.

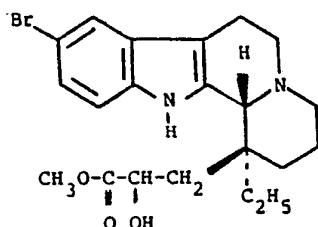
8. 1α-Äthyl-9-brom-1-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin der Formel VII



(VII)

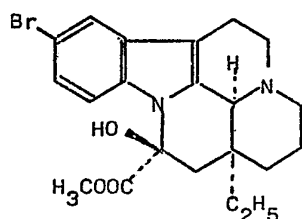
und Säureadditionssalze davon als Zwischenprodukt im Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.

9. 1α-Äthyl-9-brom-1-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin der Formel IX

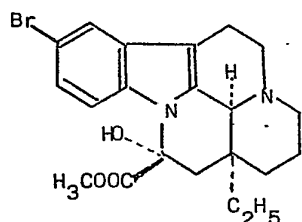


und Säureadditionssalze davon als Zwischenprodukt im Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 10-Brom-vincaminen, und zwar von 10-Brom-vincamin der Formel Ia



und/oder von 10-Brom-14-epivincamin der Formel Ib



sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen.

Das 10-Brom-vincamin und seine epimere Form sind bekannte, therapeutisch wirksame Verbindungen, welche die geistige Leistungsfähigkeit und Frischeit steigernde, also vitalerhöhende und psychostimulierende Wirkungen zeigen.

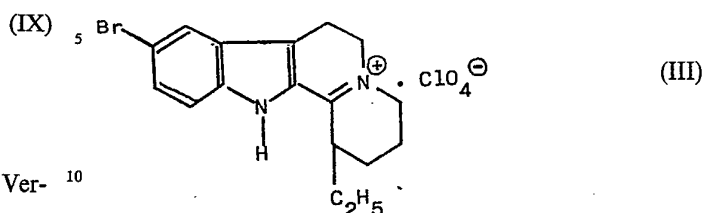
Die deutsche Offenlegungsschrift DE-OS 2 458 164 beschreibt am A-Ring in beliebiger Stellung durch Halogenatome, Hydroxyl-, Alkyl- oder Methoxygruppen substituierte Vincaminderivate. Obzwar das 10-Bromderivat in den Schutzbereich der Ansprüche fällt, sind für seine Herstellung in dieser Offenlegungsschrift keine tatsächlichen Daten enthalten.

In der belgischen Patentschrift 862 019 sind als Auswahl-erfindung das 10-Brom-vincamin und seine epimere Form sowie ein von der Bromierung von Vincadifformin ausgehende mehrstufige Herstellungsverfahren beansprucht.

Da das in diesem Verfahren als Ausgangsstoff einzusetzende native Vincadifformin nur in begrenzten Mengen zur Verfügung steht und das zitierte Verfahren schwer trennbare Produktgemische, besonders Gemische von isomeren Verbindungen liefert, war es wünschenswert, ein aus synthetisch leicht herstellbaren Ausgangsstoffen ausgehendes neues Herstellungsverfahren von 10-Bromderivaten des Vincamins auszuarbeiten.

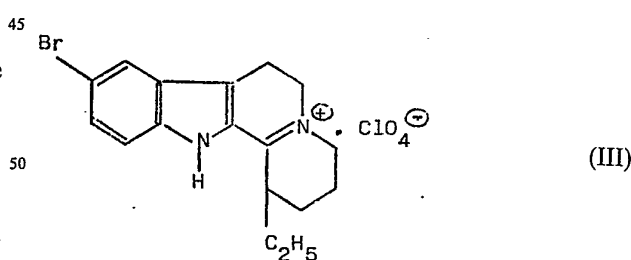
Es wurde nun gefunden, dass für diesen Zweck sich die bekannte Verbindung 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydroindolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat, welches z.B. nach der Methode von E. Wenkert und B. Wickberg [J. Am. Chem. Soc. 87, 1580 (1965)] hergestellt werden kann, sehr gut eignet.

Durch die Bromierung dieser Verbindung wird das 9-Brom-derivat der Formel III



d.h. 1-Äthyl-9-brom- 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium- perchlorat erhalten. Durch Umsetzung der aus diesem Salz freigesetzten Base mit 2-Acetoxyacrylsäure-methylester und Behandeln des Reaktionsproduktes mit Perchlorsäure erhält man 1-Äthyl-1- (2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 9-brom-1,2,3,4,6,7- hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium- perchlorat, welches dann in beliebiger Reihenfolge desacetyliert und zum entsprechenden Octahydroindolo-chinolizinderivat reduziert werden kann. Das auf diese Weise entstandene 1α-Äthyl-9-brom-1β- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin kann dann, gegebenenfalls nach Abtrennung der ebenfalls entstandenen stereoisomeren Verbindung 1α-Äthyl-9-brom-1β- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6, 7,12,12bβ-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin, durch Oxydation in die gewünschten Endprodukte der allgemeinen Formeln (Ia) bzw. (Ib), d.h. in 9-Brom-vincamin und 9-Brom-14-epivincamin übergeführt werden. Diese Reaktionsreihe kann einfach und gut reproduzierbar durchgeführt werden und die in der Form von Isomerengemischen erhaltenen Produkte können ebenfalls einfach, z.B. durch fraktionierte Kristallisierung getrennt werden.

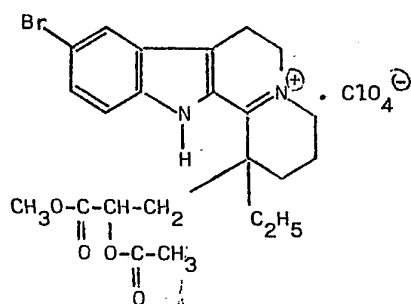
Demgemäß ist die Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von 9-Brom-vincamin und 9-Brom-14-epivincamin der oben angegebenen Formeln Ia bzw. Ib sowie von Säureadditionssalzen dieser Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die aus dem 1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro- 12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel III



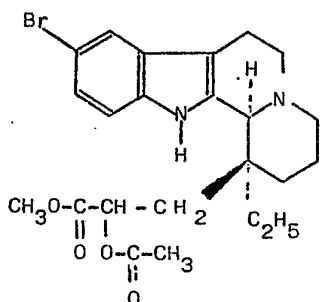
freigesetzte Base mit 2-Acetoxy-acrylsäure-methylester der Formel IV



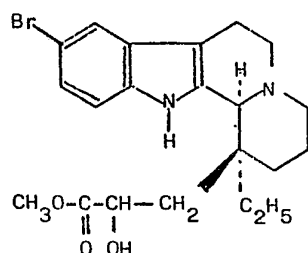
umsetzt und das Produkt mit Perchlorsäure behandelt, dann a) das erhaltene 1-Äthyl-9-brom-1- (2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7-hexahydro- 12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel V



reduziert, das erhaltene Isomerengemisch in die einzelnen Isomeren zerlegt und das als Hauptprodukt entstandene Isomer der Formel VI

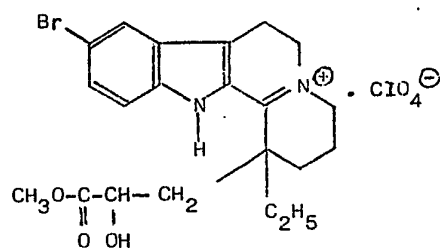


desacetyliert, das erhaltene 1-Äthyl-9-brom-1-β-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo [2,3-a] chinolizin der Formel VII



oxydiert und die erhaltenen Produkte der Formeln Ia und/oder Ib gewünschtenfalls in ein Säureadditionssalz überführt und/oder gewünschtenfalls das erhaltene 10-Brom-14-epi-vincamin der Formel Ib durch Epimerisierung auf an sich bekannte Weise in 10-Brom-vincamin der Formel Ia überführt, oder

b) das erhaltene 1-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel V zuerst desacetyliert, das erhaltene 1-Äthyl-9-brom-1-1-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo [2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat der Formel VIII



reduziert, die entstandenen isomeren Verbindungen der Formeln VII (s. oben) bzw. IX

5

(V)

10

voneinander trennt und die Verbindung der Formel VII nach der Verfahrensvariante a) weiter verarbeitet.

Die in der obigen Reaktionsfolge entstehenden Zwischenprodukte der Formeln V, VI, VII, VIII und IX sind neue, in der bisherigen Literatur nicht beschriebene Verbindungen, von welchen die Verbindungen der Formeln VI, VII und IX biologisch aktive Produkte sind.

Bei der praktischen Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens wird zweckmässig derart gearbeitet, dass man die Verbindungen der Formeln IV und III in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels miteinander umsetzt. Als organische Lösungsmittel werden vorteilhaft chlorierte Chlorwasserstoffe eingesetzt. Das entstandene Reaktionsprodukt der Formel V kann z.B. durch Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls durch Verreiben mit einem organischen Lösungsmittel und/oder durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Nach der Variante a) des erfindungsgemässen Verfahrens wird dann die erhaltene Verbindung der Formel V zuerst reduziert und dann desacetyliert.

Nach der Variante b) des erfindungsgemässen Verfahrens werden diese zwei Schritte in vertauschter Reihenfolge durchgeführt, d.h. die Verbindung der Formel V wird zuerst desacetyliert und die desacetylierte Verbindung der Formel VIII dann durch Reduktion in die entsprechenden isomeren Octahydroverbindungen der Formeln VII bzw. IX überführt.

Als Reduktionsmittel können in diesem Reaktionsschritt komplexe Metallhydride, vorteilhaft Natriumborhydrid verwendet werden; es kommen aber auch andere Reaktionsmittel, z.B. Ameisensäure, Triäthylammoniumformiat oder Zink und Essigsäure in Betracht.

Als Desacetylierungsmittel können mineralische Säuren, z.B. Salzsäure, oder Alkalimetallalkoholate, z.B. Natrium-methylat, verwendet werden. Die Desacetylierung wird zweckmässig in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln, vorteilhaft von niederen aliphatischen Alkoholen, durchgeführt.

In dieser Reduktion wird das Produkt in der Form eines Isomerengemisches erhalten. Wird die Reduktion vor der Desacetylierung vorgenommen, so entsteht bei der Reduktion überwiegend die cis-isomere Verbindung der Formel VI, welche dann z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren oder durch Chromatographie von der in geringer Menge entstandenen entsprechenden trans-isomeren Verbindung abgetrennt werden kann. Die auf diese Weise erhaltene Verbindung der Formel VI wird dann durch Desacetylieren in die cis-Verbindung der Formel VII überführt. Wird aber zuerst die Desacetylierung der Verbindung der Formel V vorgenommen und die erhaltene Verbindung der Formel VIII dann reduziert, dann werden als Reduktionsprodukte die cis- bzw. trans-isomeren Octahydroverbindungen der Formeln VII bzw. IX in etwa gleichen Mengen erhalten. Die einzelnen isomeren Verbindungen können auch in diesem Fall durch fraktioniertes Kristallisieren oder durch Chromatographie voneinander getrennt werden.

Die auf obige Weise erhaltene Verbindung der Formel VII wird dann durch Oxydation in die gewünschten Endprodukte

(IX)

der Formel (Ia) bzw. (Ib) überführt. Als Oxydationsmittel können zu diesem Zweck vorteilhaft auf Celite Trägermaterial abgeschiedenes Silbercarbonat oder Mangandioxyd verwendet werden. Die Oxydation wird zweckmässig in Gegenwart von Benzol oder Benzolhomologen durchgeführt. Wird als Lösungsmittel Toluol oder Xylol verwendet, so entsteht als Oxydationsprodukt vorwiegend die Verbindung der Formel Ia, während bei der Verwendung von Benzol als Lösungsmittel vorwiegend die Verbindung der Formel (Ib) als Oxydationsprodukt erhalten wird.

Die entstandene Verbindung der Formel Ia kann gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise, z.B. durch Behandeln mit Alkalimetall-alkoholaten, zur Verbindung der Formel Ia epimerisiert werden.

Beide Endprodukte können gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise in Säureadditionssalze überführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht; die Erfindung ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

#### Beispiel 1

1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (Formel III)

60,0 g (170 mMol) 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat werden in 600 ml Dichlormethan suspendiert, die Suspension wird mit 350 ml Wasser und 125 ml 2 N Natriumhydroxydlösung versetzt und 10 Minuten geschüttelt. Die organische Phase wird dann abgetrennt und die wässrige Phase mit 125 ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und durch die Zugabe von mit trockenem Chlorwasserstoffgas bei 0 °C gesättigtem Methanol bis pH = 4 angesäuert. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert, das als Rückstand erhaltene Hydrochloridsalz in 350 ml Eisessig gelöst, mit 25 ml Methanol versetzt und zu dieser Lösung wird bei Raumtemperatur, unter ständigem Rühren die Lösung von 11 ml (219 mMol) Brom in 150 ml Eisessig tropfenweise zugesetzt. Nach der Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch eine halbe Stunde gerührt, dann bis zum Absetzen des Niederschlags stehen gelassen und die flüssige Phase dekantiert. Der Rückstand wird in 150 ml heissem Methanol gelöst, die Lösung mit 14,64 ml Perchlorsäure versetzt und zum Kristallisieren stehen gelassen. Nach dem Abkühlen wird das auskristallisierte Salz abfiltriert, mit Methanol und anschliessend mit wenig Äther gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 45,1 g rohes Produkt erhalten. Die auf die oben erwähnte Weise dekantierte Eisessiglösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit der Mutterlauge des obigen kristallinen Produkts vereinigt. Aus diesem Gemisch können durch weitere Kristallisierung noch 18,2 g gelbes, kristallines Produkt als zweite Produkt-Generation erhalten werden. Dieses Zweitprodukt zeigt die selben chemischen und physikalischen Eigenschaften, wie das obige erste Produkt-Generation und kann deshalb damit vereinigt werden. Die Gesamtausbeute ist somit 63,3 g 1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (86,2% d. Th.); F. 218–220 °C. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt des Produkts auf 239–240 °C.

Analyse für  $C_{17}H_{20}N_2O_4ClBr$  (Mol. Gew. 431,72):

|              |                                     |         |         |
|--------------|-------------------------------------|---------|---------|
| berechnet:   | C 47,30%                            | H 4,67% | N 6,49% |
| gefunden:    | C 47,15%                            | H 4,42% | N 6,73% |
| IR (in KBr): | 3270 $cm^{-1}$ (Indol-NH)           |         |         |
|              | 1630 $cm^{-1}$ ( $>C=N^{\oplus}-$ ) |         |         |

#### Beispiel 2

1-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (Formel V)

5,0 g (11,6 mMol) 1-Äthyl-9-brom-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (Formel III) werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert, die Suspension mit 30 ml Wasser und 10 ml 2 N Natriumhydroxydlösung versetzt und 10 Minuten geschüttelt. Die organische Phase wird dann abgetrennt und die wässrige Phase mit weiterem 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wird mit 10 ml 2-Acetoxy-acrylsäure-methylester (Formel IV) versetzt und das Gemisch in Argon-Atmosphäre, bei Raumtemperatur 72 Stunden stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit je 50 ml Petroläther dreimal verrieben, der Petroläther dekantiert, der honigartige Rückstand in wenig heissem Methanol gelöst und die Lösung mit 70%iger wässriger Perchlorsäurelösung bis pH = 6 angesäuert. Nach der Zugabe von Äther scheidet sich ein öliges Teil aus dem Reaktionsgemisch. Dieser ölige Teil wird abgetrennt, worauf sich gelbe Kristalle abscheiden, welche dann abfiltriert und getrocknet werden. Es werden auf diese Weise 4,1 g 1-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (61,5% d. Th.) erhalten; F.: 120–122 °C. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhöht sich der Schmelzpunkt des Produkts auf 198–200 °C.

Analyse für  $C_{23}H_{28}N_2O_8ClBr$  (Mol. Gew. 575,85):

|              |                                     |         |         |
|--------------|-------------------------------------|---------|---------|
| berechnet:   | C 47,97%                            | H 4,90% | N 4,86% |
| gefunden:    | C 47,85%                            | H 4,66% | N 5,00% |
| IR (in KBr): | 3320 $cm^{-1}$ (Indol-NH)           |         |         |
|              | 1770 $cm^{-1}$ ( $>C=O$ )           |         |         |
|              | 1610 $cm^{-1}$ ( $>C=N^{\oplus}-$ ) |         |         |

#### Beispiel 3

1α-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a] chinolizin (Formel VI)

1,0 g (1,74 mMol) 1-Äthyl-9-brom-1-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a] chinolizin-5-ium-perchlorat (Formel V) werden in 25 ml Methanol suspendiert, die Suspension wird unter ständigem Rühren auf 0 °C abgekühlt und in kleinen Portionen mit 0,7 g (18,6 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach der Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch eine Stunde weiter gerührt, dann mit Eisessig bis pH = 6 angesäuert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung bis pH = 10 alkalisch gemacht. Die wässrig-alkalische Lösung wird mit 20, 15 bzw. 10 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Als Rückstand wird ein Gemisch der cis- und trans-Isomeren von der im Titel genannten Verbindung erhalten; dieses Isomeregemisch wird durch Kristallisieren in die beiden Komponenten zerlegt; die cis-Verbindung wird aus Methanol-Wasser-Gemisch kristallisiert, gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,23 g 1α-Äthyl-9-brom-1β-(2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a] chinolizin (27,8% d. Th.) erhalten; F. 159–160 °C.

Analyse für  $C_{23}H_{29}N_2O_4Br$  (Mol. Gew. 477,41):

|              |                                              |         |         |
|--------------|----------------------------------------------|---------|---------|
| berechnet:   | C 57,85%                                     | H 6,12% | N 5,87% |
| gefunden:    | C 57,80%                                     | H 5,86% | N 5,68% |
| IR (in KBr): | 3420 $cm^{-1}$ (indol-NH)                    |         |         |
|              | 1725 $cm^{-1}$ und 1745 $cm^{-1}$ ( $>C=O$ ) |         |         |

NMR (in Deuteriochloroform):  $\delta$ : 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O-C-}$ ),  
 $\text{O}$   
 3,65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C-}$ ),  
 $\text{O}$

7,22–7,58 (m, 3H, arom. H)

7,88 (s, 1H, Indol-NH).

Die trans-isomere Verbindung bleibt bei der obigen Kristallisierung in der Mutterlauge und kann daraus gewünschtenfalls nach Reinigung isoliert werden.

Das Mengenverhältnis der bei der obigen Reduktion entstandenen cis- bzw. trans-Verbindungen wurde mittels Dünnschichtchromatographie ermittelt [auf einer 20 × 20 cm grossen und 1,5 mm dicken Silicagelschicht (Merck PF<sub>254+366</sub>), Laufmittel: 10:1 Gemisch von Chloroform und Methanol]. Das Mengenverhältnis der cis- bzw. trans-Isomeren war 4:1.

#### Beispiel 4

1-Äthyl-9-brom-1- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-perchlorat (Formel VIII)

1,0 g (1,74 mMol) 1-Äthyl-9-brom-1- (2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin- 5-ium-perchlorat (Formel V) werden in 30 ml mit Salzsäuregas bei 0 °C gesättigtem Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in heissem Methanol gelöst und die Lösung mit einigen Tropfen 70%iger wässriger Perchlorsäurelösung versetzt. Die Ausscheidung von Kristallen wird durch Kratzen der Gefässwand eingeleitet und durch Stehenlassen des Gemisches im Kühlschrank gefördert. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,5 g 1-Äthyl-9-brom-1- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolizin-5-ium-perchlorat (53,9 d. TH.) erhalten; F. 209–212 °C. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt des Produkts auf 225–226 °C.

Analyse für C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>ClBr (Mol.Gew. 533,81)  
 berechnet: C 47,25% H 4,91% N 5,25%  
 gefunden: C 47,51% H 4,95% N 5,38%  
 IR (in KBr): 3400 cm<sup>-1</sup> (Indol-NH)  
 1725 cm<sup>-1</sup> ( >C=O)  
 1595 cm<sup>-1</sup> ( >C=N<sup>⊕</sup>-)

#### Beispiel 5

1α-Äthyl-9-brom-1β-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (Formel VII) und

1α-Äthyl-9-brom-1β-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12bb-octahydroindolo[2,3-a] chinolizin (Formel IX)

A) 1,0 g (2,1 mMol) 1α-Äthyl-9-brom-1- (2-acetoxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (Formel VI) wird in 30 ml mit trockenem Salzsäuregas bei 0 °C gesättigtem Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 30 ml 1:1 Gemisch von Aceton und Wasser gelöst und die Lösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung bis pH = 11 alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mit 30 ml Wasser versetzt und dann mit 30, 25 bzw. 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert, gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,65 g

1α-Äthyl-9-brom-1- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (71,3% d. Th.) erhalten; F. 222–225 °C. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt auf 230–231 °C.

5 Analyse für C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Br (Mol.Gew. 435,37):  
 berechnet: C 57,94% H 6,25% N 6,43%  
 gefunden: C 57,98% H 6,33% N 6,38%  
 IR (in KBr): 3250 cm<sup>-1</sup> (Indol-NH)  
 1740 cm<sup>-1</sup> ( >C=O)

10 NMR (in Hexadeutero-dimethylsulfoxyd):

$\delta$ : 0,98 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ )

3,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O-C-}$ )



15 6,86–7,56 (m, 3H, aromatischer H)

9,91 (s, 1H, Indol-NH)

Massenspektrum: (m/e): 437, 436, 435, 434, 375, 347, 345, 275, 250, 249, 154.

B) 6,8 g (12,7 mMol) 1-Äthyl-9-brom-1- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinoxilin- 5-ium-perchlorat (Formel VIII) werden in 300 ml Methanol suspendiert, die Suspension unter ständigem Rühren auf 0 °C abgekühlt und in kleinen Portionen mit 4,8 g (0,13 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch eine Stunde weiter gerührt, dann mit 5 N Salzsäurelösung bis pH = 2–3 angesäuert. Das saure Gemisch wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 350 ml Wasser versetzt und mit 40%iger wässriger Natriumhydroxidlösung bis pH = 11 alkalisch gemacht. Das alkalische Gemisch wird mit 100, 80 bzw. 60 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Als Rückstand wird ein Gemisch der cis-Verbindung der Formel VII und der trans-Verbindung der Formel IX erhalten; dieses Isomerengemisch wird durch Kristallisieren in die beiden Komponenten zerlegt. Die cis-Verbindung der Formel VII wird aus Methanol kristallisiert, gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 2,05 g 1α-Äthyl-9-brom-1- (2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (37% d. Th.) erhalten; die Eigenschaften dieses Produkts stimmen mit denen der nach Absatz A) erhaltenen Verbindung in aller Hinsicht überein.

Die trans-Verbindung der Formel IX bleibt bei der obigen Kristallisierung in Form der freien Base in der Mutterlauge und kann gewünschtenfalls als Perchlorat isoliert und identifiziert werden.

Das Mengenverhältnis der bei der Reduktion entstandenen cis- bzw. trans-Verbindungen wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise ermittelt; in diesem Fall war das Verhältnis 1:1.

Die charakteristischen Eigenschaften der trans-Verbindung der Formel IX:

Schmelzpunkt: 248–251 °C.

55 IR (in KBr): 3300 cm<sup>-1</sup> (Indol-NH)  
 1742 cm<sup>-1</sup> ( >C=O).

#### Beispiel 6

10-Brom-vincamin (Formel Ia)

60 A) 1,0 g (2,3 mMol) 1α-Äthyl-9-brom-1- (2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)- 1,2,3,4,6,7,12,12ba-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin wird in 50 ml heissem Xylol gelöst und die Lösung mit 5,0 g Fétizon-Reagent (auf Celite abgeschiedenes Silbercarbonat) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Dann wird die noch heisse Suspension filtriert, das Filtrat zuerst bei Raumtemperatur, dann im Kühlschrank stehen gelassen. Das erhaltene Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Es

werden auf diese Weise 0,5 g 10-Brom-vincamin (50,2% d. Th.) erhalten; F. 210–213 °C. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt des Produkts auf 220–221 °C.

Analyse für  $C_{21}H_{25}N_2O_3Br$  (Mol. Gew. 433,35):

berechnet: C 58,20% H 5,81% N 6,46%

gefunden: C 58,15% H 5,76% N 6,36%.

IR (in KBr):  $\nu_{\max}$  1750  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C=O}$ ).

NMR (in Deuteriochloroform):  $\delta$ : 0,88 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--}$ )

3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--O--C--}$ )



6,81–7,65 (m, 3H, arom. H)

Massenspektrum (m/e): 434, 432, 419, 417, 375, 373, 347, 345, 332, 330, 317, 315, 266, 195, 180, 167, 115.

B) 1,0 g (2,3 mMol) 1 $\alpha$ -Äthyl-9-brom-1-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin wird in 100 ml heissem, wasserfreiem Toluol gelöst, und die Lösung mit 10,0 g auf Celite abgeschiedenem Mangan(IV-oxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 45 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann wird die Suspension heiss filtriert, das Filtrat im Vakuum auf etwa halbes Volumen eingeeengt und im Kühlschrank zur Kristallisation stehen gelassen. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,4 g 10-Brom-vincamin (40,2% d. Th.) erhalten; die Eigenschaften dieses Produkts stimmen mit denen der nach Absatz A) erhaltenen Verbindung überein.

### Beispiel 7

#### 10-Brom-14-epivincamin (Formel Ib)

1,0 g 1 $\alpha$ -Äthyl-9-brom-1-(2-hydroxy-2-methoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -octahydroindolo[2,3-a]chinolizin wird in 70 ml heissem, wasserfreiem Benzol gelöst und die Lösung mit 3,0 g Fétizol-Reagent versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren 65 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die heisse Suspension wird abfiltriert und das Filtrat nach dem Abkühlen im Kühlschrank zur Kristallisation stehen gelassen. Dabei scheidet sich zuerst 0,3 g unreaktierter Ausgangsstoff ab, dieser wird durch Filtrieren entfernt, dann wird die Mutterlauge eingeeengt und zur weiteren Kristallisation im Kühlschrank stehen gelassen. Es werden auf diese Weise 0,15 g 10-Brom-14-epivincamin (21,5% d. Th.) erhalten; F. 193–195 °C. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt auf 205–207 °C.

IR (in KBr):  $\nu_{\max}$  1725  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{>C=O}$ )

NMR (in Hexadeutero-dimethylsulfoxyd):

$\delta$ : 3,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{--O--C--}$ )



6,88–7,58 (m, 3H, arom. H).

Massenspektrum (m/e): 434, 432, 388, 386, 375, 373, 347, 345, 331, 329, 317, 315, 288, 286, 195, 180, 167, 115, 55.