



**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

**201 592**

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D471/14

**AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2329 033  
(31) RI/713

(22) 29.05.80  
(32) 31.05.79

(44) 27.07.83  
(33) HU

(71) siehe (73)  
(72) SZÁNTAY, CSABA, DR. DIPL.-CHEM.; SZABÓ, LAJOS, DR., DIPL.-CHEM.;  
KALÁUS, GYÖRGY, DR., DIPL.-CHEM.-ING.; SÁPI, JÁNOS, DIPL.-CHEM.-ING.; HU;  
DANCSI, LAJOS, DIPL.-CHEM.; KEVE, TIBOR, DR., DIPL.-CHEM.;  
GAZDAG, MÁRIA, DR., DIPL.-APOTHEKERIN; HU;  
(73) RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT; BUDAPEST, HU  
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

**(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER INDOLOCHINOLISINESTER-DERIVATE**

(57) Verfahren zur Herstellung von neuen Oktahydro-indolochinolisinester-Derivaten durch Umsetzung von Hexahydroindolochinolisinium-Verbindungen mit Methylenmalonsäurediestern in Gegenwart eines basischen Katalysators und katalytischer Hydrierung der dabei entstehenden Hexahydro-indolochinolisinium-Ester, die anschließend einer alkalischen Behandlung unterzogen werden. Die Oktahydroindolochinolisinester-Derivate stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Hydroxyamino-eburnan-Derivaten dar.

Verfahren zur Herstellung neuer Indolochino-  
lisin-ester-Derivate

---

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Indolochinolisinester-Derivate der allgemeinen Formel Ia und/oder Ib, worin  $R^1$  und  $R^2$  für Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen,  $R^3$  die selbe Bedeutung wie  $R^1$  hat oder für Wasserstoff steht,

A Wasserstoff oder eine chemische Bindung mit N darstellt, unter der Voraussetzung, daß wenn A eine chemische Bindung bedeutet,  $R^3$  für Wasserstoff steht, deren Gemische, physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und optisch aktiven Antipoden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind neu und stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung neuer Hydroxy-eburnan-Derivate dar.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von neuen Octahydro- und Hexahydro-Indolochinolininester-Derivaten, die wertvolle Zwischenver-

bindungen zur Herstellung von Hydroxyamino-eburnan-Derivaten sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib hergestellt, indem man Hexahydro-indolochinolisinium-Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin die Bedeutung von  $R^2$  die gleiche wie oben ist und X für einen Säurerest steht, mit Methylenmalonsäurediester-Derivaten der allgemeinen Formel III, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^3$  die gleiche wie oben und  $R^3 = R^1$  ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Katalysators umsetzt, die erhaltenen Hexahydro-indolochinolisinium-ester-Derivate der allgemeinen Formel IVa und/oder IVb, worin die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$  und X die gleiche wie oben ist, katalytisch hydriert, die dabei erhaltenen neuen Oktahydro-indolochinolisinester-Derivate der allgemeinen Formel Va und/oder Vb, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie oben ist, bzw. der Formeln Ia und Ib, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie oben ist, und A für Wasserstoff steht, einer alkalischen Behandlung unterzieht und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in denen die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$  und A die gleiche wie oben ist, und  $R^3$  für Wasserstoff steht mit Säuren zu ihren Salzen umsetzt und/oder in ihre optischen Antipoden auf-trennt.

Die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  in den allgemeinen Formeln stehen für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, d.h. für eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl- und i-Hexylgruppe.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, worin  $R^2$  für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und X

für einen Säurerest steht, können nach der in J.A.C.S. 87 auf den Seiten 1580-1589 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III sind nach der im J. Org. Chem. 4, 493 (1939) beschriebenen Weise herstellbar, zum Beispiel durch Umsetzen von Malonsäureester mit Paraformaldehyd.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III wird in einem hinsichtlich der Reaktion neutralen organischen Lösungsmittel vorgenommen. Als organische Lösungsmittel kommen zum Beispiel gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan oder Chloroform, ferner Alkohole, vorzugsweise aliphatische Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel tert.-Butanol, weiterhin auch Acetonitril in Frage.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Katalysators vorgenommen. Als solcher sind zum Beispiel aliphatische oder cyclische organische Amine (Diäthylamin, Triäthylamin, Piperidin, Pyridin) oder katalytische Mengen von Alkalialkoholaten (zum Beispiel Kalium-tert.-butylat) geeignet. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt. Die Reaktionszeit hängt von der Reaktionstemperatur ab und liegt zwischen einigen Stunden und einigen Tagen.

Das Verhältnis, in dem sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb in dem Reaktionsgemisch bilden, hängt von der Menge des eingesetzten Reagens der allgemeinen Formel III ab. Wird dieses in einem großen Überschuß verwendet, so kann neben den Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb in geringerer Menge auch eine Verbindung der allgemeinen Formeln IVc entstehen,

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und X die gleiche Bedeutung haben wie bei den Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb. In der Praxis ist es jedoch empfehlenswert, einen zu großen Überschuß der Verbindungen der allgemeinen Formel III zu vermeiden.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln IVy, IVb und IVc sind neue Verbindungen und auch an sich biologisch aktiv. Aus ihnen kann die entsprechende Base in an sich bekannter Weise durch alkalische Behandlung freigesetzt werden.

Zur katalytischen Hydrierung der Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und/oder IVb werden als Hydrierkatalysator Metalle, zum Beispiel Palladium, Platin, Nickel, Eisen, Kupfer, Cobalt, Chrom, Zink, Molybdän, Wolfram sowie deren Oxyde und Sulfide verwendet. Der verwendete Katalysator kann auch vorher auf die Oberfläche eines Trägers aufgebracht worden sein. Als Träger kommt zum Beispiel Kohle, in erster Linie Tierkohle, in Frage, jedoch sind auch Siliziumdioxid, sowie die Sulfate und Carbonate der Erdalkalimetalle geeignet. Am häufigsten wird Palladiumaktivkohle oder Raney-Nickel verwendet, die Auswahl des geeignetsten Katalysators hängt jedoch stets von den Eigenschaften des zu hydrierenden Stoffes und den Reaktionsbedingungen ab. Die katalytische Hydrierung wird in Gegenwart eines hinsichtlich der Reaktion neutralen Lösungsmittels vorgenommen, das die zu hydrierende Substanz gut löst. Als Lösungsmittel sind zum Beispiel Wasser, aliphatische Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Äthylacetat, Dioxan, Eisessig beziehungsweise Gemische der aufgeführten Lösungsmittel geeignet. Bei Verwendung von Platinoxid als Katalysator arbeitet man vorzugsweise in neutralem oder eher saurem Medium. Wird

Raney-Nickel verwendet, benutzt man zweckmäßig ein neutrales Reaktionsmedium. Temperatur und Druck der katalytischen Hydrierung hängen von den Ausgangsstoffen ab, ebenso die Reaktionszeit. Bevorzugt wird bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck bis zur Aufnahme der stöchiometrischen Wasserstoffmenge hydriert.

Wird eine reine Verbindung der allgemeinen Formel IVa beziehungsweise IVb (d.h. nicht das Gemisch beider) hydriert, so entsteht die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Va beziehungsweise Vb. Liegen die Ausgangsverbindungen IVa und IVb im Gemisch vor, so erhält man beim Hydrieren das Gemisch der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel Va und Vb. Enthält das zu hydrierende Gemisch auch eine Verbindung der allgemeinen Formel IVc, so entsteht beim Hydrieren ein Gemisch, das außer den Verbindungen der allgemeinen Formeln Va und Vb noch die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Vc enthält, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie bei den allgemeinen Formeln Va und Vb hat.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln Va, Vb und Vc sind neue Verbindungen und auch an sich biologisch aktiv. Aus den Verbindungen kann gewünschtenfalls das Säureadditionssalz gebildet werden. Sie können ferner in ihre optisch aktiven Antipoden aufgetrennt werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Säureadditionssalze und die optischen Antipoden.

Aus der Mutterlauge der katalytischen Hydrierung kann nach dem Neutralisieren mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie eine sehr geringe Menge der Verbindung der allgemeinen Formel VI isoliert werden, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie oben ist. Diese Verbindung unterscheidet sich von der Verbindung

der allgemeinen Formel Va lediglich darin, daß in der Verbindung Va der Wasserstoff in 12b-Stellung  $\alpha$ -ständig ist und daher zu dem ebenfalls  $\alpha$ -ständigen Substituenten  $R^2$  eine cis-Stellung einnimmt, während in der Verbindung der allgemeinen Formel VI der 12b-Wasserstoff  $\beta$ -ständig ist und daher zu  $R^2$  in trans-Stellung steht. Daraus ergibt sich eindeutig, daß sich bei der katalytischen Hydrierung der Verbindungen IVa und/oder IVb stereoselektiv die cis-Verbindungen Va und/oder Vb bilden.

Die alkalische Behandlung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Va und/oder Vb kann mit einer anorganischen Base, vorzugsweise mit Alkalihydroxyden, zum Beispiel mit Kalium- oder Natriumhydroxyd, vorgenommen werden. Die alkalische Behandlung wird in einem neutralen organischen Lösungsmittel beziehungsweise in dessen Gemisch mit Wasser vorgenommen. Als organische Lösungsmittel werden vorzugsweise die der Alkoholatgruppe der allgemeinen Formel  $R^1-O-$  entsprechenden Alkohole verwendet. Die Reaktion kann bei jeder zwischen Raumtemperatur und dem Siedpunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperatur vorgenommen werden. Je nach der Temperatur dauert die Reaktion 10 Minuten bis einige Stunden.

Bei der beschriebenen alkalischen Behandlung bildet sich sowohl aus der Verbindung Va als auch Vb als auch Vc, jedoch auch aus deren Gemischen der Halbesten der allgemeinen Formel VII. Bei der alkalischen Behandlung der Verbindung der allgemeinen Formel Vb bildet sich in der ersten Stufe der Umsetzung die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Va. Die Reaktion kann dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Man ist dann in der Lage, die Verbindung der allgemeinen Formel Va durch rechtzeitiges Unterbrechen der Reaktion aus dem Gemisch abzutrennen. Die auf diese Weise erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Va stimmt in allen ihren Eigenschaften

mit der durch katalytisches Hydrieren der Verbindung IVa beziehungsweise des Gemisches IVa und IVb erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel Va überein.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII sind neu und auch an sich biologisch aktiv. Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VII können in an sich bekannter Weise Salze gebildet werden, auch können sie in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Das erfindungsgemäße vierstufige Verfahren kann auch ohne die Abtrennung, Kristallisation und Identifizierung der Zwischenprodukte in einem einzigen Schritt vorgenommen werden.

Die Reaktionsgemische sämtlicher Schritte des Verfahrens können in an sich bekannter Weise aufgearbeitet werden. Die Art der Aufarbeitung richtet sich nach den Ausgangsstoffen, den Endprodukten, den Lösungsmitteln usw. Fällt das Reaktionsprodukt als Niederschlag aus, so kann es durch Filtrieren abgetrennt werden. Falls das Reaktionsprodukt in Lösung bleibt, werden die eventuell vorhandenen Nebenprodukte abfiltriert, woraufhin man die Lösung eindampft, beziehungsweise das Produkt mit einem geeigneten Lösungsmittel aus der Lösung ausfällt. Soll das Salz ausgefällt werden, so gibt man zu der Lösung die entsprechende Säure oder deren mit einem geeigneten Lösungsmittel bereitete Lösung. Ferner kann das Produkt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie aus der Lösung abgetrennt werden.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische der Zwischenschritte werden im allgemeinen kristalline Produkte erhalten. Für den Fall, daß das Produkt ölig oder amorph ist, gelingt es doch meistens, es mit den in der organischen Chemie üblichen und in Abhängigkeit von der Lös-

lichkeit der entsprechenden Substanz gewählten Lösungsmitteln zu kristallisieren.

Die erhaltenen Verbindungen können zum Beispiel durch Umkristallisieren weiter gereinigt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln können durch Umsetzen mit geeigneten Säuren in physiologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt werden.

Zur Salzbildung können zum Beispiel die folgenden Säuren verwendet werden: anorganische Säuren, wie Halogenwasserstoffe, zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure usw., ferner organische Säuren, insbesondere Carbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Zimtsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, p-aminobenzoessäure, p-Hydroxybenzoessäure, p-Aminosalicylsäure usw., ferner Alkylsulfonsäuren, zum Beispiel Methansulfonsäuren, Äthansulfonsäuren, cycloaliphatische Sulfonsäuren wie Cyclohexylsulfonsäure, Arylsulfonsäuren, zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäure, Sulfanilsäure, Aminosäuren, zum Beispiel Asparaginsäure, Glutaminsäure.

#### Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf die Beispiele beschränkt.

#### Beispiel 1

( $\pm$ )-1  $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,-  
6,7,12,12b  $\alpha$  -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolin und  
( $\pm$ ) 1  $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-

1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin

Eine Suspension von 10,00 g (28,4 mMol) 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat in 60 ml Dichlormethan und 3,6 ml (2,60 g; 25,7 mMol) Triäthylamin wird unter Rühren mit einer Lösung von 8,0 ml (8,4 g; 48,8 mMol) Methylenealonsäurediäthylester in 10 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage lang stehen gelassen.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das als Eindampfrückstand verbleibende orangefarbene Öl dreimal mit 30 ml Äther und dreimal mit 30 ml Petroläther verrieben.

Auf diese Weise werden 18 g eines Gemisches von 1-Äthyl-1-(2',2'-diäthoxycarbonal-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat und 1-Äthyl-1-(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat in Form eines Öles erhalten, welches ohne gereinigt zu werden für den nächsten Reaktionsschritt verwendet werden kann.

IR (in KBr): 3260 (Indol-NH), 1735, 1715 (CO), 1615, 1520 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

Die 18 g öliges Gemisch werden in einem Gemisch aus 200 ml Äthanol und 50 ml Dichlormethan gelöst und in Gegenwart von 8 g vorhydriertem 10 %igem Palladiumkohle-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wird der Katalysator abfiltriert und zuerst dreimal mit 3 ml Äthanol, dann dreimal mit 30 ml Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird mit der Waschflüssigkeit vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus 50 ml Äthanol kristallisiert. Das Produkt wird mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Auf

diese Weise werden 9,0 g ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydroindolo[2,3-a]chinolisin-perchlorat erhalten, was auf 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat bezogen, einer Ausbeute von 45,3 % entspricht. Schmelzpunkt: 216 bis 218°C (Äthanol)  
Elementaranalyse für  $C_{33}H_{46}N_2O_8 \cdot HClO_4$  (M = 699,18)

Berechnet: C 56,68 % H 6,63 % N 4,01 %  
gefunden: C 57,00 % H 6,55 % N 4,10 %

Das Hydrochlorid der Verbindung schmilzt bei 211 bis 212°C (Äthanol).

MS (m/e, %): 426 ( $M^+$ -172; 6), 425 (3), 411 (0,3), 397 (0,3), 381 (2), 353 (1), 267 (100), 253 (3), 237 (5), 197 (8), 185 (6), 184 (6), 170 (10), 169 (10), 156 (6), 144 (5), 127 (10), 99 (10).

Die ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-10-(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisinbase wird hergestellt, indem man das Perchlorat oder das Hydrogenchlorid in Dichlormethan löst, die Lösung mit 5 %iger wäßriger Natriumcarbonatlösung ausschüttelt, die organische Phase abtrennt, über festem Magnesiumsulfat trocknet und im Vakuum eindampft.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3, \delta$ ): 7,86 (1H, Indol-NH), 4,30-3,85 (8H, m, O- $\underline{CH_2}$ ), 1,45-1,0 (15H, m,  $CH_2$ - $\underline{CH_3}$ ).

Aus der äthanolischen Mutterlauge des ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin-perchlorates wird der Äthylalkohol abdestilliert. Der Eindampfrückstand wird in 30 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 20 ml 5 %iger wäßriger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase wird abgetrennt, über festem wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im

Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Äthyl-  
alkohol gelöst, die Lösung mit salzsaurem Äthanol auf pH  
5 angesäuert und dann das Hydrochlorid durch Zusatz von  
10 ml Äther ausgefällt. Das Produkt wird abfiltriert, mit  
Äther gewaschen und dann getrocknet.

4 g ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,-  
4,6,7,12,12b $\delta$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisinhydro-  
chlorid werden erhalten, was auf 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexa-  
hydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat bezogen  
einer Ausbeute von 30,4 % entspricht.

Schmelzpunkt: 202 bis 204°C (Äther).

IR (KBr): 3300 (Indol-NH), 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (m/e, %): 426 ( $M^+$ , 15), 425 (12), 411 (1), 397 (1),  
381 (8), 365 (0,5), 353 (2), 307 (0,6), 267 (100),  
253 (2), 237 (4), 197 (12), 185 (8), 184 (7), 170 (10),  
169 (12), 156 (5), 145 (0,6), 144 (5), 143 (3), 127 (1),  
124 (3).

Die ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,-  
6,7,12b $\delta$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin-base wird her-  
gestellt, indem man das Hydrochlorid in Dichlormethan löst,  
die Lösung mit 5 %iger wässriger Natriumcarbonatlösung aus-  
schüttelt, die organische Phase abtrennt, über festem Mag-  
nesiumsulfat trocknet, filtriert und dann zur Trockne ein-  
dampft.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,82 (1H, Indol-NH), 7,2-6,85 (4H, m,  
aromatisch), 3,90 (4H, q  $J = 7,3$  cps, O- $\text{CH}_2$ ), 1,2-0,8  
(9H, m,  $-\text{CH}_3$ ).

Die auf die beschriebene Weise hergestellte ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-  
1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12-12b $\delta$ -okta-

hydro-indolo[2,3-a]chinolisinbase wird der präparativen Dünnschichtchromatographie unterzogen (KG-60 PF<sub>254+366</sub>, Benzol:Methanol = 14:3, Eluieren mit Aceton). Nach dem Eluieren und Eindampfen des Eluates wird der Eindampfrückstand aus Äthanol kristallisiert. Das Produkt mit dem größeren R<sub>f</sub>-Wert ist (<sup>±</sup>)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\delta$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin.

Ausbeute: 0,25 g (auf 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat bezogen 2 %).

Schmelzpunkt: 127 bis 128°C (Äthanol).

IR (KBr): 3280 (Indol-NH), 1730, 1705 (CO) cm<sup>-1</sup>.

MS (m/e, %): 426 (M<sup>+</sup>, 13), 425 (7,1), 411 (0,8), 397 (0,8), 381 (4,2), 366 (0,9), 353 (1,8), 337 (0,8), 335 (0,5), 307 (0,6), 267 (100).

### Beispiel 2

(<sup>±</sup>)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\delta$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin und (<sup>±</sup>)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonylbutyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\delta$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin

5,00 g (14,2 mMol) 1-Äthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat werden in einem Gemisch aus 30 ml Dichlormethan und 0,080 g (0,715 mMol) Kalium-tert.-butylat suspendiert. Zu der Suspension wird unter Rühren die Lösung von 3,03 ml (3,12 g, 18,4 mMol) Methylenmalonsäurediäthylester in 5 ml Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur einen Tag stehen gelassen.

Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das als Eindampfrückstand zurückbleibende orangefarbene Öl dreimal mit 5 ml Petroläther verrieben. 9 g eines Gemisches aus 1-Äthyl-1-(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2,3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat und 1-Äthyl-1-(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7-hexahydro-12H-indolo[2m3-a]chinolisin-5-ium-perchlorat werden in Form eines Öles erhalten. Dieses wird ohne Reinigung für den folgenden Reaktionsschritt verwendet.

IR (KBr): 3260 (Indol-NH), 1735, 1715 (CO), 1615, 1520 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

Die 9 g erhaltenes Öl werden in einem Gemisch aus 10 g Athanol und 25 ml Dichlormethan gelöst und in Gegenwart von 6 g vorhydrierter 10 %iger Palladiumkohle hydriert. Nach Aufnahme der gewünschten Menge Wasserstoff wird der Katalysator aus der Lösung abfiltriert und zuerst dreimal mit 3 ml Athanol, dann dreimal mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird mit der Waschflüssigkeit vereinigt, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Eindampfrückstand aus 30 ml Athanol kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert, mit Athanol gewaschen und dann getrocknet.

Auf diese Weise werden 8 g eines Gemisches aus (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonylbutyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin-perchlorat und (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydroindolo[2,3-a]chinolisin-perchlorat erhalten, das bei 181 bis 185° schmilzt.

Das Salzgemisch kann - ohne Isolierung und Auftrennung - in Form der nach Abfiltrieren des Katalysators erhaltenen Lösung für den folgenden Reaktionsschritt verwendet werden.

Um die Zusammensetzung des Perchlorargemisches festzustellen, löst man 0,8 g des Gemisches in 6 ml Dichlormethan und schüttelt die Lösung mit 4 ml 5 %iger wäßriger Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird abgetrennt, über festem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Aluminiumoxyd Typ T, Fließmittel: Dichlormethan und Benzol im Verhältnis 20:1, Eluiermittel: Dichlormethan:Methanol 20:1) in seine Komponenten aufgetrennt.

Die Verbindung mit dem größeren  $R_f$ -Wert wird in 1,2 ml Äthylalkohol gelöst und die Lösung mit salzsaurem Äthanol auf pH 5 angesäuert. Das Hydrochlorid wird durch Zusatz von 1,2 ml Äther ausgefällt, abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann getrocknet. 0,46 g ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin-hydrochlorid erhalten, das bei 202 bis 204°C (Äthylalkohol, Äther) schmilzt. Ausbeute: 70,5 %.

Aus der Substanz mit dem kleineren  $R_f$ -Wert wird mit 70 %iger wäßriger Perchlorsäure das Perchlorat hergestellt und dann aus Äthanol umkristallisiert. 0,26 g (26 %) ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydroindolo[2,3-a]chinolisin-perchlorat werden erhalten, das bei 216 bis 218°C (Äthylalkohol) schmilzt.

### Beispiel 3

( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin

600 mg (1 mMol) des gemäß Beispiel 1 oder 2 hergestellten ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-

1,2,3,4,6,7,12,12b  $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolinsins werden in 8 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung wird die Lösung von 120 mg Kaliumhydroxyd in einem Gemisch aus 1 ml Wasser und 1 ml Äthanol gegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Aluminiumoxyd Typ T, Fließmittel: Dichlormethan: Benzol = 3;1; der  $R_f$ -Wert des Diäthoxycarbonyl-äthyl-Derivates ist größer als der des Tetraäthoxycarbonylbutyl-Derivates) und läuft innerhalb von 20 Minuten ab. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäure auf pH 6 angesäuert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Eindampfrückstand wird in 3 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 5 %iger wäßriger Sodälösung auf pH 9 alkalisch gemacht und dann dreimal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum aus der Lösung abdestilliert. Das als Eindampfrückstand erhaltene Öl wird in 3 ml Äthanol gelöst und die Lösung mit salzsaurem Äthanol versetzt. Das entstehende Hydrochlorid wird mit Äther ausgefällt.

0,25 g (53 %) ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b  $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin-hydrochlorid werden erhalten, das bei 201 bis 204°C schmilzt.

IR (KBr): 3300 (Indol-NH), 1720, (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Beispiel 4

( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'-carboxy-2'-äthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b  $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin

0,46 g (1,08 mMol) des gemäß Beispiel 1 oder 2 hergestellten ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b  $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolinsins werden in

3 ml Athanol gelöst, und zu der Lösung wird die Lösung von 0,067 g (1,2 mMol) Kaliumhydroxyd in einem Gemisch aus 0,3 ml Wasser und 0,9 ml Athanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad 90 Minuten lang gekocht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das als Rückstand erhaltene Öl wird in 3 ml Wasser gelöst und die Lösung zweimal mit 2 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure auf pH 6 angesäuert. Die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert, mit 5 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet.

0,32 g (74 %) (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'-carboxy-2'-äthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydroindolo[2,3-a]chinolisin werden erhalten, das bei 113 bis 115°C (aus Wasser) schmilzt.

R<sub>f</sub> von (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyläthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin ist größer als der des (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'-carboxy-2'-äthoxycarbonyläthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisins (an Kieselgel G, Benzol:Methanol: konz. Ammoniak = 15 ml:5 ml: 2 Tropfen).

IR (KBr): 3360 (Indol-NH), 1715 (CO), 1600 (Carboxylat) cm<sup>-1</sup>.

MS (m/e, %): 354 (M<sup>+</sup>-44, 53), 353 (58), 339 (8), 325 (0,3), 309 (12), 281 (2), 267 (100).....44 (1000).

#### Beispiel 5

(+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',carboxy-2'-äthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisin

0,428 g (0,715 mMol) des gemäß Beispiel 1 oder 2 hergestellten (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-

butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolisins werden in 3 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung wird die Lösung von 0,092 g (1,64 mMol) Kaliumhydroxyd in einem Gemisch aus 0,3 ml Wasser und 0,9 ml Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad 45 Minuten lang gekocht, dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das als Rückstand erhaltene Öl wird in 3 ml Wasser gelöst und die Lösung zweimal mit 2 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäure auf pH 6 angesäuert. Die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert, mit 5 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet.

0,24 g (74 %) (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'-carboxy-2'-äthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolin werden erhalten, das bei 112 bis 114°C schmilzt.

#### Beispiel 6

(+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',carboxy-2'-äthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolin

Man geht von dem Filtrat aus, das gemäß Beispiel 2 nach dem Abfiltrieren des Katalysators erhalten wurde. Dieses Filtrat enthält, in dem Gemisch aus Äthanol und Dichloräthan gelöst, das (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2'-diäthoxycarbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolin-perchlorat und das (+)-1 $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2',2',4',4'-tetraäthoxycarbonyl-butyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3-a]chinolin-perchlorat etwa im Gewichtsverhältnis 3:1.

Aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Als Rückstand wird ein Perchloratgemisch öligiger Konsistenz erhalten. Dieses wird in 50 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 30 ml 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, dann die organische Phase abgetrennt, über festem Magnesiumsulfat getrocknet, fil-

triert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene Öl (1,54 g; 2,34 mMol Di-äthoxy- und 0,90 mMol Tetraäthoxy-Base, insgesamt: 3,24 mMol) wird in 16 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden 0,24 g (4,28 mMol) Kaliumhydroxyd in 2 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad 1 bis 1,5 Stunden lang gekocht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und die basische Lösung dreimal mit 10 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und das Filtrat wird eingedampft. Die als Rückstand zurückbleibenden 0,4 g Öl sind in der Hauptsache ein Gemisch der Ausgangsstoffe.

Der pH-Wert der mit Äther extrahierten wäßrigen Phase wird mit Essigsäure auf 6 eingestellt und die ausgeschiedene organische Substanz viermal mit 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren im Vakuum eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Öl wird mit 10 ml Äther verrieben, die sich ausscheidende Substanz wird abfiltriert, mit 5 ml Äther gewaschen und dann getrocknet.

0,76 g (59 %) (+)-1- $\alpha$ -Äthyl-1 $\beta$ -(2'-carboxy-2'-äthoxy-carbonyl-äthyl)-1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ - $\alpha$ -oktahydro-indolo[2,3- $a$ ]chinolisin werden erhalten, das unter Zersetzung bei 108 bis 111°C schmilzt.

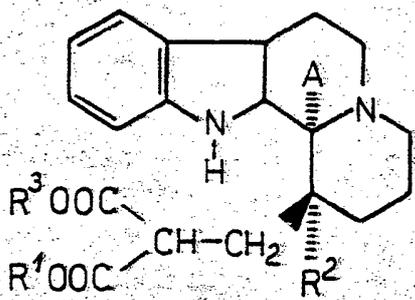
## Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer Indolochinolisinester-Derivate der allgemeinen Formel Ia und/oder Ib, worin  $R^1$  und  $R^2$  für Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen,  $R^3$  dieselbe Bedeutung wie  $R^1$  hat oder für Wasserstoff steht, A für Wasserstoff steht oder eine chemische Bindung mit N bedeutet, wobei  $R^3$  für Wasserstoff steht, deren Gemische, physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und optisch aktive Antipoden, gekennzeichnet dadurch, daß man Hexahydro-indolochinolisinium-Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin die Bedeutung von  $R^2$  die gleiche wie oben ist, und X einen Säurerest bedeutet mit Methylenmalonsäurediestern der allgemeinen Formel III, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^3$  die gleiche wie oben und  $R^3 = R^1$  ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt, die erhaltenen Hexahydro-indolochinolisinium-ester der allgemeinen Formeln IVa und/oder IVb, worin die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$  und X die gleiche wie oben ist, katalytisch hydriert, die dabei erhaltenen neuen Oktahydro-indolochinolisin-ester der allgemeinen Formeln Ia und/oder Ib, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie oben ist, und A für Wasserstoff steht, einer alkalischen Behandlung unterzogen wird, und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in denen  $R^1$ ,  $R^2$ , A die gleiche wie oben ist, und  $R^3$  für Wasserstoff steht mit Säuren zu ihren Salzen umgesetzt und/oder in ihre optischen Antipoden auftrennt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reaktion der Hexahydro-indolochinolisinium-Verbindung der allgemeinen Formel II, worin die Bedeutung von  $R^2$  wie in Punkt 1 ist, und deren Säureadditionssalze mit dem Methylenmalonsäurediester der allgemeinen Formel III, worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^3$  die gleiche wie in Punkt 1 ist, in einem hinsichtlich der Reaktion inerten Lösungsmittel in

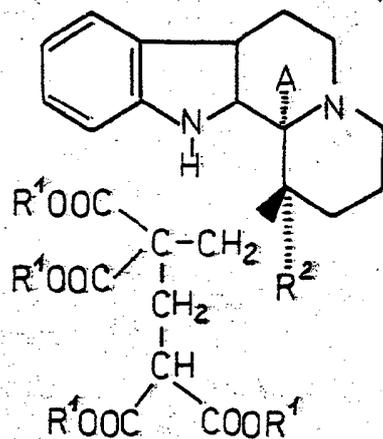
Gegenwart eines basischen Katalysators, zweckmäßig eines aliphatischen oder cyclischen Amins oder einer katalytischen Menge Alkalialkoholat, ausführt.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als basischen Katalysator Triäthylamin oder eine katalytische Menge an Kalium-tert.-butylat verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die katalytische Hydrierung der Hexahydro-indolochinolin-ester der allgemeinen Formeln IVa und/oder IVb, worin die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$  und X die gleiche wie in Punkt 1 ist, in Gegenwart von Palladiumaktivkohle in einem hinsichtlich der Reaktion inertem organischen Lösungsmittel vornimmt.
5. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man die alkalische Behandlung des Oktahydroindolochinolin-esters der allgemeinen Formel Ia und/oder Ib, worin die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die gleiche wie in Punkt 1 ist, und A Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkalihydroxyd in einem Gemisch aus einem Alkohol der allgemeinen Formel  $R^1-OH$ , worin die Bedeutung von  $R^1$  die gleiche wie in Punkt 1 ist, und Wasser durchführt.

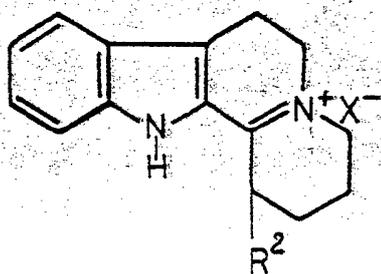
Hierzu 2 Seiten Zeichnungen



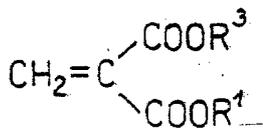
Ia



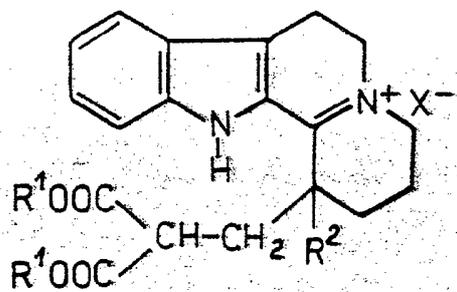
Ib



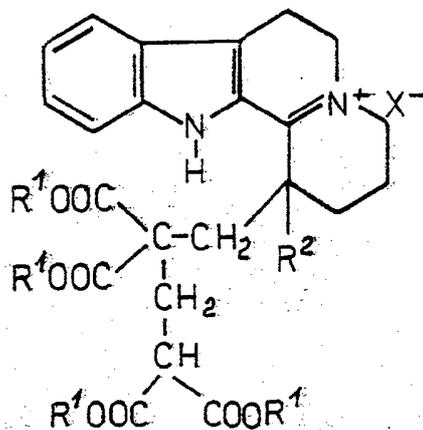
II



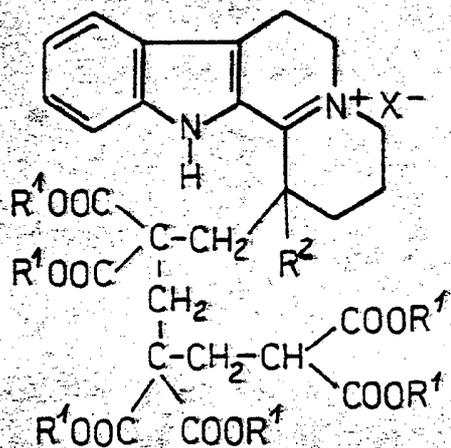
III



IVa



IVb



IVc

