120. Stereoselektive Synthese von optisch aktivem Vincamin

von **Paul Pfäffli, Wolfgang Oppolzer**[1]**, Roland Wenger** und **Hartmut Hauth**
SANDOZ AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

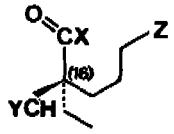
(5. III. 75)

Summary. Vincamine (**13**) was prepared from the aldehyde **8** in 5 steps using methyl dimethylphosphono-methoxy-acetate as a synthon for the pyruvic ester residue. A method to convert apovincamine (**12**) into vincamine (**13**) has been worked out. Optically active **8** was synthesized from ethyl-malonaldehydic acid ethyl ester in 9 steps including optical resolution of the acid intermediate **3** by means of salt formation with L-(+)-pseudoephedrine. The two diastereomeric salts were distinguishable by NMR. in carbontetrachloride.

Einleitung. – Vincamin (**13**) ist das Hauptalkaloid des auch in unseren Regionen wild wachsenden und oft in Gärten kultivierten Immergrüns, *Vinca minor* L., Familie *Apocynaceae*. Die Verbindung ist namengebender Vertreter der Indolalkaloid-Klasse Eburnamin-Vincamin [1]. *Schlittler et al.* [2] beschrieben 1953 die Isolierung der kristallinen Base, worauf in den Jahren 1961–65 die Ableitung der Konstitution [3] [4], Konfiguration [5] und absoluten Konfiguration [6] [7] folgten.

Die 1964 einsetzende synthetische Aktivität verschiedener Arbeitsgruppen begann mit Synthesen, welche bezüglich der D/E-Ringverknüpfung nicht stereoselektiv waren [8]; sie bildeten die Ausgangssituation für unsere synthetischen Arbeiten. Die anschliessenden erfolgreichen Bemühungen um stereoselektive Synthesen [9] sind Ausdruck eines seither laufend zunehmenden Interesses an Vincamin. Dabei bediente man sich bei allen stereoselektiven Totalsynthesen eines von *Wenkert et al.* [10] beschriebenen Prinzips der stereoselektiven Reduktion einer Iminium-Gruppierung im 2,3,4,6,7,12-Hexahydro-1*H*-indolo[2,3-*a*]chinolizin-5-ium-Gerüst (vgl. **10**).

Grundgedanke. – Alle bisher bekannten stereoselektiven Totalsynthesen von Vincamin sind mit dem Nachteil behaftet, dass eine Racematspaltung erst nach erfolgtem Einbau des Tryptamin-Bausteins durchgeführt werden kann, d.h. in einem relativ späten Stadium der Synthese. Unser Bestreben war es [11], das Chiralitätszentrum C(16) des Vincamins schon bei frühem Stand der Synthese in ein optisch aktives Synthon vom Typ **A** einzubauen und davon ausgehend den Aufbau der restlichen Chiralitätszentren C(3) und C(14) stereoselektiv zu induzieren.



A

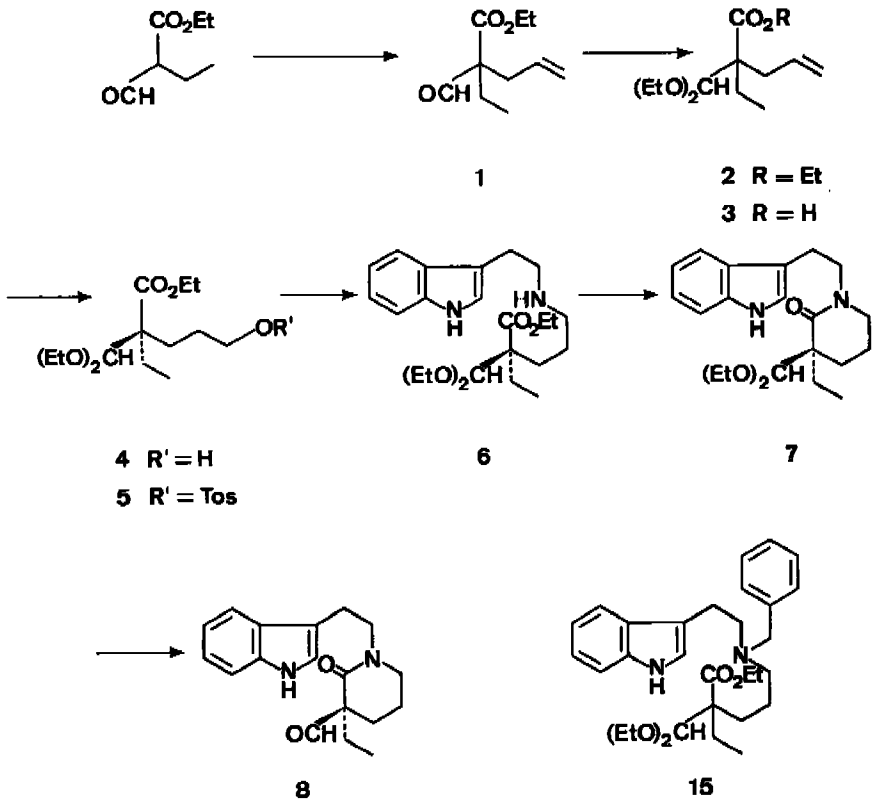
A muss so beschaffen sein, dass damit eine Racematspaltung leicht durchführbar ist, an seinem Chiralitätszentrum im Verlauf der weiteren Synthese keine Racemisierung mehr erfolgen kann und seine funktionellen Gruppen eine einfache Vervollständigung des Vincamin-Gerüstes erlauben.

[1] Jetzige Adresse: Département de Chimie organique, Université de Genève, 30, Quai de l'Ecole de Médecine, 1211 Genève-4.

Zum stereoselektiven Aufbau des Chiralitätszentrums C(3) wird auch in diesem Falle das Prinzip von *Wenkert et al.* [10], d.h. Reduktion einer Iminium-Gruppierung, Anwendung finden. Die asymmetrische Induktion an C(14) ist insofern problemlos, als eine Epimerisierung zum thermodynamisch stabileren Produkt, Vincamin, jederzeit durchführbar ist, wie *Szántay et al.* [9c] gezeigt haben. Zur Realisierung dieses Synthese-Entwurfs schien uns die unbekannte Säure **3** ein günstiger Vertreter des geforderten Bausteins **A** zu sein, um über den unbekannten Aldehyd **8** das erwünschte Endprodukt zu erhalten.

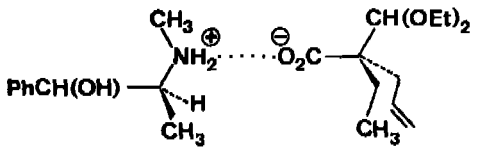
Synthese des optisch aktiven Aldehyds 8 (vgl. *Schema 1*). – Die Alkylierung von Äthylmalonaldehydsäure-äthylester |12| mit Allylbromid in Gegenwart von Äthyldiisopropylamin lieferte ein Gemisch von C- und O-Alkylierungsprodukten im Verhältnis 7:3. Beim Erhitzen des Gemisches auf 210° ging das O-Alkyl-Derivat durch *Claisen*-Umlagerung in reines C-Alkylierungsprodukt **1** über (84%). Der Aldehyd **1** wurde mit Orthoameisensäuretriäthylester in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in das Diäthylacetal **2** (96%) und dieses durch Esterhydrolyse in die racemische kristalline Säure **3** (88%) umgewandelt. Das Chiralitätszentrum C(16) von Vincamin war hier bereits vorgebildet. Da im weiteren Verlauf der Synthese an diesem Kohlenstoffatom keine Racemisierung mehr möglich ist, trennten wir die Säure **3** durch mehrmaliges Umkristallisieren ihres L-(+)-Pseudoephedrin-Salzes aus Toluol/Hexan in die Enantiomeren auf.

Schema 1



Das L-(+)-Pseudoephedrin-Salz der racemischen Säure **3** war erstaunlicherweise sowohl in Wasser als auch in Tetrachlorkohlenstoff löslich. Die NMR.-Spektren in D_2O, $(CD_3)_2SO$, $CDCl_3$ und C_6D_6 registrierten das Bild einer einheitlichen Substanz. Einzig in Tetrachlorkohlenstoff, in welchem das Salz weitgehend als Ionenpaar vorliegen dürfte, war das bei höchstem Feld erwartete Triplett (CH_3 der C-Äthylgruppe) in zwei gleich intensive Triplett-Signale aufgespalten, welche bei 0,86 und 0,88 ppm erschienen. Doppelresonanz-Einstrahlung bei 1,61 ppm (CH_2 der C-Äthyl-Gruppe) gestattete die Vermessung der beiden Signale als Singulette. Mit zunehmender Reinheit des Kristallisates verschwand das bei tieferem Feld liegende Triplett (0,88 ppm), während es in der Mutterlauge überwog.

Das beschriebene Phänomen stellt ein weiteres Beispiel dar für die schon von *Guetté et al.* [13] beobachtete magnetische Nicht-Äquivalenz von salzartigen Diastereomeren, gebildet aus einer racemischen oder enantiomer angereicherten Säure und einer optisch aktiven Base, brauchbar zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit der Säure, ohne Kenntnis ihrer chiroptischen Eigenschaften. Ein Hinweis auf die Konfiguration der im Kristallisat angereicherten Säure **3** liess sich bereits aus folgender Überlegung gewinnen: Werden in der Salzmolekel die Torsionswinkel bezüglich der Bindung $(CH_3)CH—N$ und der als nahezu gestreckt anzunehmenden Achse $N—O_2C \cdot C$ so eingestellt, dass die raumerfüllendsten Substituenten je antiperiplanar angeordnet sind, ergibt sich, unter Vernachlässigung anderer als sterischer Wechselwirkungen, die Konformation **3a** als die im Zeitmittel wahrscheinlichste.



3a

Darin ist zu erkennen, dass die Methyl-Gruppe des Säureteils im Falle der gezeichneten (*S*)-Säure stärker dem abschirmenden Einfluss der C-Methyl-Gruppe des L-(+)-Pseudoephedrins ausgesetzt ist als im Falle der (*R*)-Säure. Daraus ergab sich für die linksdrehende Säure **3**, deren CH_3-Signal im NMR.-Spektrum des L-(+)-Pseudoephedrinsalzes bei höherem Feld liegt, ein Hinweis auf (*S*)-Konfiguration, der in der Folge seine Bestätigung fand.

Die aus dem Kristallisat freigesetzte Säure ergab einen Drehwert von $-2{,}3°$ ($c = 1{,}00$; $CHCl_3$; 25°). Der rechtsdrehende Antipode wurde aus den Mutterlaugen durch Kristallisation mit D-(−)-Pseudoephedrin und anschliessende Freisetzung der Säure erhalten. Die linksdrehende Säure (*S*)-**3** wurde mit Diäthylsulfat in Anwesenheit von Kaliumcarbonat rückverestert (88%). Die Umsetzung des so erhaltenen Äthylesters (*S*)-**2** mit Boran/Tetrahydrofuran-Komplex und anschliessende Oxydation mit Wasserstoffperoxid und Kaliumhydroxid lieferten im Sinne der erwarteten Anti-*Markownikoff*-Addition den primären Alkohol **4** (70%) und dessen Umsatz mit Tosylchlorid und Pyridin das entsprechende Tosylat **5** (91%). Die Alkylierung von Tryptamin mit **5** ergab das sekundäre Amin **6** (51%), wobei als Nebenprodukt das dialkylierte Tryptamin[2]) entstand. Umsetzung von **5** mit N-Benzyl-tryptamin zu **15** und nachfolgende Hydrogenolyse der Benzylgruppe ergaben gesamthaft keinen Vorteil gegenüber der direkten Alkylierung von Tryptamin.

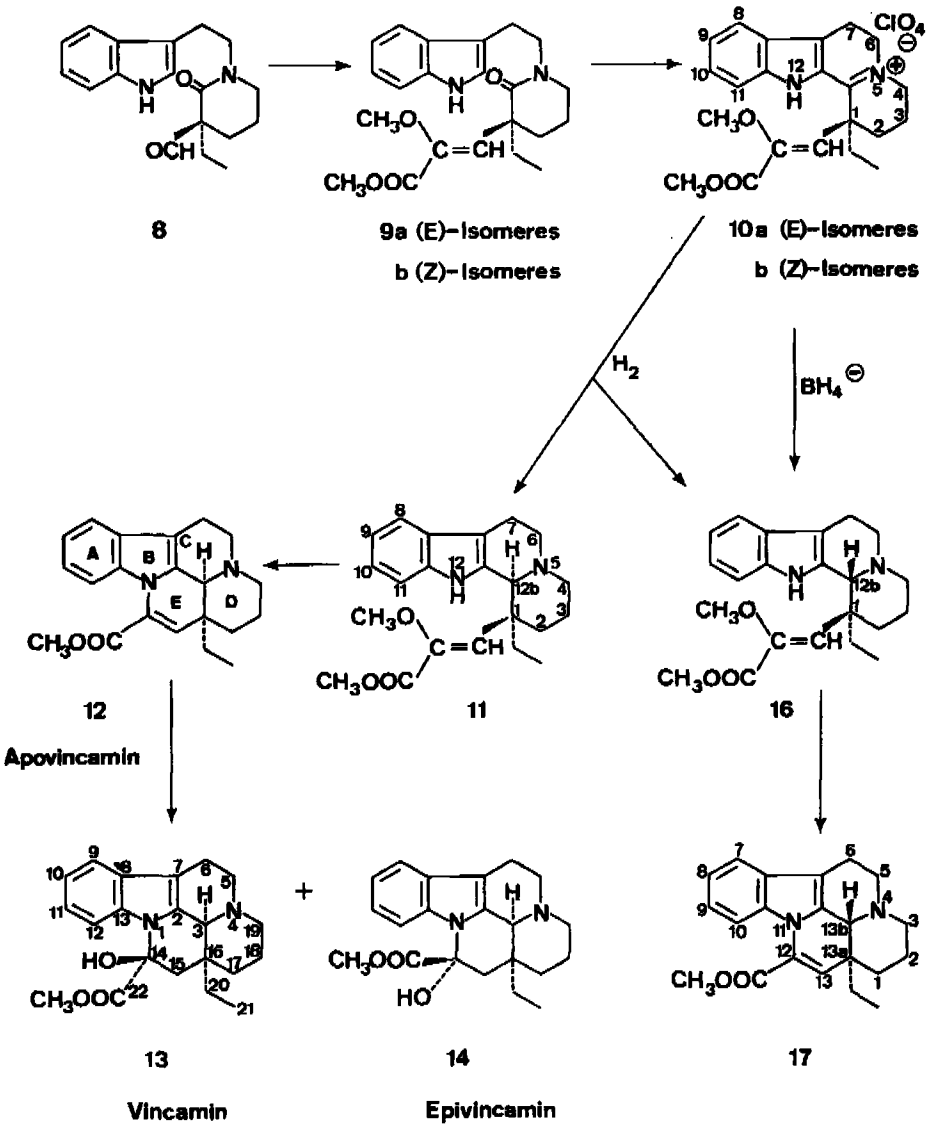
Die sterisch stark gehinderte Esterfunktion in **6** verlangte recht extreme Bedingungen zur intramolekularen Aminolyse zum Lactam **7**. Am besten verlief die Reak-

[2]) Der Einsatz von Tryptamin im Überschuss verbesserte die Ausbeute an **6**, machte jedoch die Rückgewinnung des unverbrauchten Tryptamins erforderlich.

tion in einer Imidazolschmelze [14], wobei kristallines **7** anfiel (74%). Bei der Hydrolyse mit 80proz. Essigsäure wurde der optisch aktive Aldehyd **8** erhalten (96%).

Überführung des Schlüsselaldehyds 8 in Vincamin (13) [2] (vgl. *Schema 2*). – Da **8** in der *Bischler-Napieralski*-Reaktion nur unlösliche, undefinierbare Produkte ergab, wurde dessen Aldehyd-Funktion zuerst in den α-Methoxy-acrylester-Rest übergeführt, welcher bereits den für Vincamin erforderlichen Oxydationszustand besitzt. Die Kondensation zwischen **8** und Dimethylphosphono-methoxyessigsäure-methylester nach *Horner* [15] lieferte ein Gemisch (97%) der isomeren Acrylester-Derivate **9a** und **9b** im Verhältnis $(E):(Z) = 60:40$. Aus dem Isomerengemisch konnte das

Schema 2

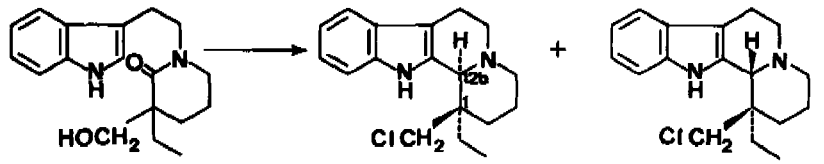


(*E*)-Isomere auskristallisiert werden, während das (*Z*)-Isomere auch nach chromatographischer Reinigung im analysenreinen Zustand ölig blieb. Im NMR.-Spektrum erscheint das Signal des vinylischen Wasserstoffatoms beim (*E*)-Isomeren bei 5,10 ppm, beim (*Z*)-Isomeren, infolge der entschirmenden Wirkung der *cis*-ständigen Carbonylgruppe, bei tieferem Feld, nämlich bei 6,20 ppm.

Die Enoläther-Gruppierung in **9** war stabil genug, um die Bedingungen der *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung [16] in siedendem Phosphorylchlorid zu überstehen. Nach Fällung der aus dem Isomerengemisch von **9** resultierenden Iminium-Salze **10a** und **10b** als Perchlorate (74%), konnte im NMR.-Spektrum ein verändertes Verhältnis der Isomeren bezüglich der Enoläther-Doppelbindung festgestellt werden, nämlich (*E*):(*Z*) = 37:63, wobei das Spektrum wiederum das olefinische Wasserstoffsignal des (*E*)-Isomeren bei höherem Feld, 5,94 ppm, des (*Z*)-Isomeren bei 6,52 ppm aufwies. Eine Trennung der beiden Isomeren wurde durch Chromatographie erzielt, worauf das (*E*)-Isomere kristallisierte, während das (*Z*)-Isomere als amorpher Festkörper anfiel.

Reduktion der Iminium-Salze **10** mit Natriumborhydrid in Methanol führte ausschliesslich zum Produkt mit EtC(1)/HC(12b)-*trans*-Konfiguration **16**. Anders verlief jedoch die katalytische Hydrierung der Iminium-Salze **10a** und **10b** mit Pd/C als Katalysator, wobei sich die Gegenwart von Wasser und einer schwachen Base [10] für einen glatten Verlauf der Hydrierung als vorteilhaft erwies. Das resultierende Isomerengemisch enthielt zur Hauptsache die beiden für die Vincamin-Synthese benötigten (*E*,*Z*)-Isomeren mit EtC(1)/HC(12b)-*cis*-Konfiguration **11** (71%), während das entsprechende Isomerengemisch mit *trans*-Konfiguration **16** als Nebenprodukt auftrat. Das Verhältnis *cis*/*trans* betrug 81:19. Nach chromatographischer Trennung der *cis*/*trans*-Diastereomeren konnten der Enoläther (*Z*)-**11** und das Isomerengemisch (*EZ*)-**16** kristallin isoliert werden. Die Zuordnung der *cis*/*trans*-Konfiguration zu **11** und **16** war aufgrund der Überführung von **11** in Vincamin gesichert. Beide Diastereomeren **11** und **16** zeigen im IR.-Spektrum deutliche *Bohlmann*-Banden [17]. In den NMR.-Spektren fällt auf, dass das (CH_3–C)-Signal etwa im (*Z*)-*cis*-Isomeren **11** um 0,39 ppm bei tieferem Feld erscheint als das entsprechende Signal im (*Z*)-*trans*-Isomeren **16**[3]).

[3]) Vergleichbare Verhältnisse wurden bei den Diastereomeren **19** und **20** beobachtet, die wir aus **8** nach Reduktion zu **18** und *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung erhielten. Der Unterschied der chemischen Verschiebung des (CH_3-C)-Signals betrug hier 0,58 ppm. Auch diese beiden Verbindungen weisen im IR.-Spektrum deutliche *Bohlmann*-Banden auf, woraus zu schliessen ist, dass das Chinolizidin-Teilgerüst in allen vier Verbindungen **11**, **16**, **19** und **20** in einer *trans*-Ringverknüpfung vorliegt.

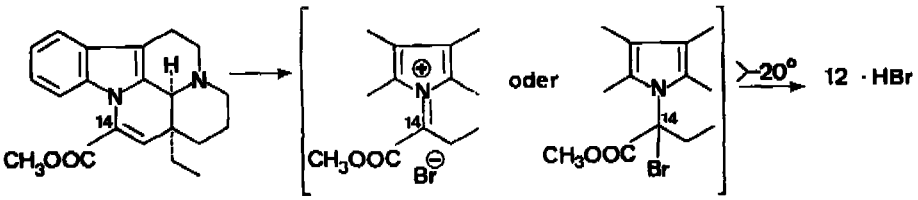


18 **19** **20**

Wegen dieser konfigurativen Ähnlichkeit der Systeme trafen wir die stereochemische Zuordnung der Verbindungen **19** und **20**, basierend auf der relativen Lage ihrer (CH_3-C)-NMR.-Signale. Eine gleichsinnige Verschiebung (0,14 ppm) wurde übrigens auch bei Dihydro-eburnamenin und Epi-dihydro-eburnamenin beobachtet [18].

Ausser zur Charakterisierung erwies sich eine Trennung von (*E,Z*)-**11** und (*E,Z*)-**16** als unnötig, da im nachfolgenden Syntheseschritt die (*EZ*)-Isomerie bezüglich der Enoläther-Gruppierung bei deren Spaltung sowieso verschwindet und da die Nebenprodukte mit EtC(1)/HC(12b)-*trans*-Konfiguration die Isolierung der kristallinen *cis*-Derivate nicht beeinträchtigen. Die verhältnismässig hohe Stabilität der Enoläther **11** und **16** gegen Hydrolyse verlangte energische Spaltbedingungen wie Bromwasserstoff in Eisessig, Bedingungen, welche auf möglicherweise intermediär auftretendes Vincamin (**13**) oder Epivincamin (**14**) genügend dehydratisierend wirken, um diese in Apovincamin (**12**) überzuführen. In der Tat war nach Spaltung von **11** mit 2,5 M Bromwasserstoff in Eisessig Apovincamin (**12**) [3] entstanden (81%), begleitet von kleinen, nur chromatographisch isolierbaren Anteilen Vincamin (**13**) und Epivincamin (**14**) [19]. Analoge Behandlung von **16** ergab D/E-*trans*-Apovincamin (17).

Die Beobachtung, dass bei der Überführung von **11** in **12** in allen Fällen **13** und **14** als Nebenprodukte erhalten wurden, lieferte erste Anhaltspunkte für die Umwandlung von Apovincamin (**12**) in Vincamin (**13**). Eine nähere Überprüfung der Reaktion zeigte, dass **12** in saurer wässeriger Lösung stets geringe Anteile **13** und **14** bildet. Weitere Untersuchungen ergaben, dass Apovincamin (**12**) in flüssigem Bromwasserstoff als Bromwasserstoff-Additionsprodukt vorliegt, dem die Strukturen **12a** bzw. **12b** zugeschrieben werden können.



12 **12a** **12b**

Wie aus Tieftemperatur-NMR.-Spektren zu ersehen war, beginnt dieses Additionsprodukt oberhalb –20° in Apovincamin-hydrobromid zu zerfallen. Unter Ausnützung dieser Erkenntnisse gelang es, durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen das Bromwasserstoff-Additionsprodukt **12a/b** hydrolytisch in Vincamin (**13**) (75%) und Epivincamin (**14**) (16%) überzuführen.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit der Herren *Werner Huber, Johann Leinhardt, Walter Nussbaum* und *Gérard Rucklin*

Allgemeines. – Die *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch bestimmt. Die *NMR.-Spektren* wurden mit Tetramethylsilan als interner Bezugssubstanz (δ (TMS) = 0) aufgenommen. Angabe der chemischen Verschiebung in δ-Werten (ppm), *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, br. = breit, *J* = Kopplungskonstante in Hz, H = Anzahl durch Integration bestimmter Wasserstoffatome, Aust. = Austausch mit D_2O. *Dünnschichtchromatographie* wurde auf Fertigfolien Polygramm SIL G/UV$_{254}$ (*Machery-Nagel & Co*, Düren) ausgeführt in den Systemen Chloroform/Methanol 99:1 (für die Substanzen **19**, **20**), 95:5 (für **11**, **12**, **13**, **14**, **16**), 80:20 (für **10**); Chloroform/Methanol/25proz. wässrg. Ammoniak 95:4,5:0,5 (für **6**, **7**, **8**, **15**, **18**); Hexan/Äthylacetat 80:20 (für **2**), 60:40 (für **4**, **5**, **17**), 40:60 (für **9**); Hexan/Äthylacetat/Essigsäure 80:18:2 (für **3**); Benzol, gesättigt mit Wasser (für **1**).

Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte mit UV.-Licht und/oder Jod-Dämpfen und/oder Besprühen mit 10proz. wässeriger Perchlorsäure und anschliessender Verkohlung 15 Min. bei 150°. Wo nicht speziell vermerkt, ergaben alle rein isolierten Verbindungen *elementaranalytische Werte*, welche mit der Berechnung im Einklang waren. Die experimentellen Verfahren beziehen sich sowohl auf die *enantiomer reinen* als auch auf die *racemischen* Verbindungen. Abweichende Daten sind angeführt.

(RS)-*2-Äthyl-2-formyl-4-pentensäureäthylester* ((*RS*)-**1**). 144,2 g (1,0 mol) Äthylmalonaldehydsäure-äthylester [12], 500 ml Toluol, 258 ml (1,5 mol) Äthyl-diisopropyl-amin und 130 ml (1,5 mol) Allylbromid wurden vermischt und 16 Std. unter Rückfluss gesiedet. Nach Versetzen mit 1 l 3N wässeriger Essigsäure unter Rühren bei 0° und Phasentrennung wurde mit 250 ml Toluol nachextrahiert und mit 250 ml Wasser gewaschen, die beiden organischen Phasen vereinigt, eingedampft und bei 70°/20 Torr vollständig von Lösungsmittelresten befreit. Die verbliebene gelbliche Flüssigkeit siedete man unter Stickstoff während 1 Std. bei 210°/Normaldruck und destillierte anschliessend bei 19 Torr unter Stickstoff über eine 60 cm lange *Vigreux*-Kolonne. Die bei 102–104° siedende Fraktion enthielt 155 g (84,1%) (*RS*)-**1**.

$C_{10}H_{16}O_3$ (184,235). – n_D^{22} = 1,4382. – d_4^{22} = 0,979. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,89/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C—C; 1,30/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C—O; 1,90/*ca. q*/*J* = 7/2 H/C—CH_2—C; 2,58/*ca. d*/*J* = 7/2 H/CH_2—C=C; 4,27/*q*/*J* = 7,2/2 H/C—CH_2—O; 4,87–6,15/*m*/3 H/CH=CH_2; 9,91/*s*/1 H/CHO. – IR. (CH_2Cl_2): 1743, 1719, 1642 cm^{-1}.

(S)-*2-Äthyl-2-formyl-4-pentensäureäthylester* ((*S*)-**1**). 25,84 g (100 mmol) (*S*)-**2** wurden zusammen mit 80 ml Essigsäure und 20 ml Wasser unter Stickstoff 6 Std. bei 60° gehalten. Anschliessende fraktionierte Destillation, analog (*R*, *S*)-**1**, ergab 16,1 g (87,4%) (*S*)-**1**. $[\alpha]_D^{25}$ (0,95%, $CHCl_3$) = – 12,7°; 578 nm/– 13,0°; 546 nm/– 14,6°; 436 nm/– 29,3°; 364 nm/– 67,8°; 313 nm/– 69,9°.

(RS)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-4-pentensäureäthylester* ((*RS*)-**2**). 184,24 g (1,0 mol) (*R*,*S*)-**1**, 296,4 g (2,0 mol) Orthoameisensäuretriäthylester und eine Lösung von 19,02 g (100 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat in 250 ml abs. Äthanol wurden vermischt und während 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Vermischen der kalten Reaktionslösung mit 1 l 1M Kaliumhydrogencarbonat und 1 l Toluol, Phasentrennung, Nachextraktion mit 500 ml Toluol, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 500 ml desselben Wassers, Eindampfen und fraktionierte Destillation des Rückstandes unter Stickstoff über eine 20 cm lange *Vigreux*-Kolonne ergaben zuerst bei 20 Torr und 70° Badtemperatur Abtrennung der leichterflüchtigen Bestandteile, dann bei 72–74°/0,05 Torr 249 g (96,4%) (*R*,*S*)-**2**.

$C_{14}H_{26}O_4$ (258,358). – n_D^{22} = 1,4385. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,90/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C—C; 1,20/*t*/*J* = 7,0/$(CH_3$—C—O$)_2$C und 1,27/*t*/*J* = 7,2/COO—C—CH_3, zusammen 9 H; 1,74/*ca. q*/*J* = 7/2 H/C—CH_2—C; 2,50/*ca. d*/*J* = 7/2 H/CH_2—C=C; 3,2–4,0/*m*/4 H/CH_2—O—C—O—CH_2; 4,18/*q*/*J* = 7,2/2 H/COO—CH_2; 4,67/*s*/1 H/O—CH—O; 4,84–5,37/*m*/2 H/C=CH_2; 5,60–6,41/*m*/1 H/CH=C. – IR. (CH_2Cl_2): 1730, 1638 cm^{-1}.

(S)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-4-pentensäureäthylester* ((*S*)-**2**. 23,03 g (100 mmol) (*S*)-**3**, 20,73 g (150 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 300 ml abs. Äthanol wurden beim Sdp. gerührt, während 30 Min. mit 23,13 g (150 mmol) Diäthylsulfat versetzt, 4 Std. unter Rühren weitergesiedet, mit 16,41 g (200 mmol) wasserfreiem Natriumacetat vermischt und weitere 2 Std. beim Sdp. gerührt. Verdünnen des Reaktionsbreies beim Sdp. mit 100 ml Toluol, bei 30° mit 600 ml Wasser, Abtrennen der wässerigen Phase, Nachextrahieren mit 50 ml Toluol, nacheinander Waschen der Toluol-Phasen mit 100 ml desselben Wassers, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Trocknen bei 40° im HV. ergaben 24,8 g einer farblosen Flüssigkeit. Bei der fraktionierten Destillation, analog (*RS*)-**2**, resultierten 22,79 g (88,2%) (*S*)-**2**. $[\alpha]_D^{25}$ (1,0% in $CHCl_3$) = + 8,9°; 578 nm/+ 8,8°; 546 nm/+ 10,6°; 436 nm/+ 18,8°; 364 nm/+ 32,9°; 313 nm/+ 56,8°.

(RS)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-4-pentensäure* ((*RS*)-**3**). 130,5 g (2,0 mol) 86proz. Kaliumhydroxid, gelöst in 100 ml Wasser und verdünnt mit 500 ml Äthanol wurden mit 258,36 g (1,0 mol) (*RS*)-**2** und weiteren 500 ml Äthanol vermischt und 48 Std. unter Rückfluss gesiedet. Nach Einengen der gelblichen Reaktionslösung auf *ca.* 450 ml, Vermischen mit 1 l Wasser und 1 l Toluol, Zutropfen von 230 ml (4 mol) Essigsäure bei 0°, Phasentrennung, Nachextraktion mit 500 ml Toluol, nacheinander Waschen der organischen Phasen mit 500 ml desselben Wassers, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Rotieren bei maximal 20°/0,05 Torr verblieben 230 g einer Flüssigkeit, welche nach 1 Tag durchkristallisiert war. Umkristallisation durch Lösen in 500 ml

Hexan bei 40°, Auskristallisieren bei – 78° und Filtration unter Stickstoff bei *ca.* – 50° ergaben nach Trocknung 203,6 g (88,4%) farblose Kristalle vom Smp. 43–44°, sublimierbar bei 0,01 Torr/40° Badtemperatur. $C_{12}H_{22}O_4$ (230,304). – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,92/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C—C; 1,22/*t*/*J* = 6,8/6 H/$(CH_3$—C—O$)_2$C; 1,73/*ca.* *q*/*J* = 7/2 H/C—CH_2—C; 2,51/*ca.* *d*/*J* = 7/2 H/CH_2—C=C; 3,3–4,2/*m*/4 H/CH_2—O—C—O—CH_2; 4,57/*s*/1 H/O—CH—O; 4,85–5,30/*m*/2 H/C=CH_2; 5,51–6,39/*m*/1 H/CH=C; 10,72/br. *s*/1 H/Aust./COOH. – IR. (CH_2Cl_2): 3480, 3220, 1753, 1704, 1640 cm^{-1}.

(S)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-4-pentensäure* ((*S*)-**3**). 39,55 g (100 mmol) optisch reines (*S*)-**3**/L-(+)-Pseudoephedrin-Salz wurden zwischen 100 ml Toluol und 200 ml 1N wässeriger Essigsäure verteilt, die wässerige Phase mit 50 ml Toluol nachextrahiert, die beiden organischen Phasen nacheinander mit 100 ml desselben Wassers gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, durchkristallisieren gelassen, pulverisiert und bei maximal 20°/0,05 Torr getrocknet. Smp. 42–43°. $[\alpha]_D^{25}$ [4]) (1,00%, $CHCl_3$) = – 2,3°; 578 nm/– 2,3°; 546 nm/– 2,5°; 436 nm/– 6,3°; 364 nm/– 12,7°; 313 nm/– 23,2°.

L-(+)-*Pseudoephedrin*-[(S)-*2-äthyl-2-diäthoxymethyl-4-pentenoat*] ((*S*)-**3**/L-(+)-*Pseudoephedrin-Salz*). 258,36 g (1,0 mol) (*RS*)-**2** wurden, wie bei der Bereitung von (*RS*)-**3** beschrieben, verseift und sauer verteilt. Die anfallenden 230 g roher, racemischer Säure wurden jedoch nicht umkristallisiert, sondern zusammen mit 165,24 g (1,0 mol) L-(+)-Pseudoephedrin in 2 l Toluol und 1 l Hexan bei 50° gelöst, vom Kristallisationsbeginn an 15 Min. bei 0° gerührt, kalt abfiltriert, mit Hexan von 0° gewaschen und die Kristalle im HV. getrocknet. Zur zweiten Kristallisation wurden x mmol dieses enantiomer angereicherten Salzes in 2 x ml Toluol bei 50° gelöst und nach Zugabe von x ml Hexan bloss bei 20° auskristallisiert und isoliert. Zur 3. bis 6. Kristallisation wurden x mmol Salz in 3 x ml Toluol von 50° gelöst und nach Zugabe von 1,5 x ml Hexan bei 20° auskristallisiert und isoliert.

Kristallisation Nr.	Smp. des Salzes	$[\alpha]_D^{25}$ [4]) der daraus freigesetzten Säure (1,00%, $CHCl_3$)	Menge isolierten Salzes	Ausbeute bzgl. (*RS*)-**2**
1	102–106°	– 0,9°	177 g	44,7%
2	107–109°	– 1,5°	104 g	26,3%
3	109–111°	– 2,0°	67,2 g	17,0%
4	110–111°	– 2,1°	51,4 g	13,0%
5	111–112°	– 2,3°	42,7 g	10,8%
6	111–112°	– 2,3°	37,6 g	9,5%

$C_{23}H_{37}NO_5$ (395,540). – NMR. (CCl_4, 100 MHz): 0,86/*t*/*J* = 7,4/CH_3—C—C der (*S*)-Säurekomponente (und 0,88/*t*/*J* = 7,4/CH_3—C—C der (*R*)-Säurekomponente bei ≤ 90% enantiomerer Reinheit) und 1,02/*d*/*J* = 6,9/CH_3—C—N und 1,16 + 1,18/2 *t*/*J* = 7,0 + 7,0/$(CH_3$—C—O$)_2$C, zusammen 12 H; 1,61/*ca.* *q*/*J* = 7/2 H/C—CH_2—C; 2,40/*ca.* *d*/*J* = 7/2 H/CH_2—C=C; 2,54/*s*/3 H/CH_3—N; 2,95–3,33/*m*/1 H/CH—N; 3,33–3,92/*m*/4 H/CH_2—O—C—O—CH_2; 4,53/*d*/*J* = 9,6/1 H/Ph-CH—O; 4,64/*s*/1 H/O—CH—O; 4,73–5,10/*m*/2 H/C=CH_2; 5,71–6,25/*m*/1 H/CH=C; 7,08 bis 7,52/*m*/5 H/Ar-H; 8,81/*s*/3 H/Aust./OH + NH_2^+.

(S)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-5-hydroxypentansäureäthylester* ((*S*)-**4**). 25,84 g (100 mmol) (*S*)-**2** wurden bei 20° unter Stickstoff, Rühren und entsprechender Kühlung mit 40 ml 1M Boran in Tetrahydrofuran versetzt, die Lösung 1 Std. weitergerührt, mit 66,7 ml abs. Äthanol verdünnt, bei 20° mit 33,3 ml 1M KOH in abs. Äthanol vermischt und unter Kühlung während 1 Std. mit 12,3 ml (120 mmol) 30proz. wässerigem Wasserstoffperoxid versetzt. Nach einstündigem Weiterrühren bei 20° Zugabe von 100 ml 2N Natriumcarbonat und 100 ml Toluol bildeten sich drei flüssige Phasen. Abtrennung der beiden unteren Phasen, Nachextraktion mit 2mal je 25 ml Toluol, nacheinander Waschen der drei organischen Phasen mit 100 ml einer 1proz. Natriumchlorid-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen ergaben 28 g einer klaren, farblosen Flüssigkeit von rohem (*S*)-**4**, welche ohne weitere Reinigung für die Tosylierung zu (*S*)-**5** eingesetzt werden konn-

[4]) Der Drehwert der Säure **3** ist stark konzentrationsabhängig. Alle weiteren Drehwertbestimmungen von **3** wurden deshalb bei möglichst genau dieser Konzentration vorgenommen.

ten. Zur Charakterisierung wurde das Rohmaterial an 1 kg Kieselgel 0,05–0,20 mm in Fraktionen von 1 l chromatographiert. Eluierung mit 8 Fraktionen Hexan/Äthylacetat 80:20 und 12 Fraktionen 60:40 lieferte in den Fraktionen 11–15 nach Eindampfen und Rotieren im HV. 19,4 g (70,2%) reines, flüssiges (*S*)-**4**. Lagerung während 14 Tagen bei 20° zersetzt **4** merklich.

$C_{14}H_{28}O_5$ (276,373). $n_D^{22} = 1{,}4498$. $[\alpha]_D^{25}$ (1,1%, $CHCl_3$) = + 9,6°; 578 nm/+ 9,9°; 546 nm/+ 11,2°; 436 nm/+ 19,8°; 364 nm/+ 32,0; 313 nm/+ 48,5°. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,90/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C—C; 1,20 + 1,22 + 1,29/3 *t*/*J* = 7/9 H/3 CH_3—C—O; *ca.* 1,5–2,0/*m*/6 H/3 C—CH_2—C; 2,06/*s*/Aust./1 H/OH; 3,2–4,0/*m*/6 H/O—CH_2—C; 4,20/*q*/*J* = 7,2/2 H/COO—CH_2; 4,70/*t*/*J* = 1,0/1 H/O—CH—O. – IR (CH_2Cl_2); 3630, 3480, 1735 cm^{-1}.

(S)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-5-tosyloxypentansäureäthylester* ((*S*)-**5**). 27,64 g (100 mmol) (*S*)-**4** und 25 ml abs. Pyridin wurden unter Stickstoff und Rühren bei 20° und entsprechender Kühlung mit 23,83 g (125 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid vermischt, 2 Std. bei 20° weitergerührt, die Suspension anschliessend bei 20° unter Kühlung mit 50 ml Wasser versetzt, 2 Std. weitergerührt, mit 150 ml 2N Natriumcarbonat und 50 ml Toluol vermischt und nochmals 15 Min. bei 20° gerührt. Abtrennen der wässerigen Phase, 2mal Nachextrahieren mit je 25 ml Toluol, nacheinander Waschen der 3 organischen Phasen mit 50 ml desselben Wassers, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen bei 30°/20 Torr, noch 2maliges Eindampfen zusammen mit je 10 ml Toluol und Trocknen durch Rotieren während 30 Min. im HV. bei 30° ergaben 39,2 g (91,0%) einer klaren, farblosen, zähen Flüssigkeit von (*S*)-**5**, gemäss DC. einheitlich, welche ohne weitere Reinigung für den Umsatz zu (*S*)-**6** verwendet werden konnte. Lagerung während 3 Tagen bei 20° zersetzt **6** merklich. Zur Charakterisierung wurde eine Probe möglichst rasch, um Verluste durch Zersetzung zu vermeiden, an Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 90:10 chromatographiert.

$C_{21}H_{34}O_7S$ (430,560) · $n_D^{22} = 1{,}4851$. $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = + 5,4°; 578 nm/+ 5,4°; 546 nm/+ 6,1°; 436 nm/+ 11,5°; 364 nm/+ 19,0°. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,81/*t*/*J* = 7,3/3 H/CH_3—C—C; 1,14 + 1,19 + 1,25/3 *t*/*J* = 7/9 H/3 CH_3—C—O; ca. 1,4–2,2/*m*/6 H/3 C—CH_2—C; 2,48/*s*/3 H/Ar—CH_3; 3,12–4,20/*m*, darunter bei 4,18/*q*/*J* = 7,3, zusammen 8 H/CH_2—O; 4,66/*s*/1 H/O—CH—O; 7,42 + 7,90/2 *d*/*J* = 8,1/2 + 2 H/Ar-H. – IR. (CH_2Cl_2): 1727 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 224 nm/log ε = 4,03; 256/2,66; 262/2,74; 268/2,68; 273/2,60.

(S)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-5-[2-(3-indolyl)äthyl]amino-pentansäureäthylester* ((*S*)-**6**). 43,06 g (100 mmol) (*S*)-**5** wurden bei 60° unter Stickstoff und entsprechender Kühlung zu einer Lösung von 16,02 g (100 mmol) Tryptamin in 50 ml abs. Dimethylsulfoxid getropft und das Gemisch 16 Std. bei 60° weitergerührt. Nach Zugabe von 200 ml 2N Natriumcarbonat und 100 ml Toluol, Filtration des Gemisches, Phasentrennung, Nachextraktion mit 50 ml Toluol, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 200 ml eines Gemisches Wasser/Äthanol 80:20, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen resultierte eine gelbliche, zähe Flüssigkeit, vorwiegend **6**, das entsprechende dialkylierte Tryptamin und Tryptamin enthaltend. Das Gemisch kann ohne weitere Reinigung für die Cyclisierung zu **7** gebraucht werden. Zur Charakterisierung wurde das Rohprodukt an 2 kg Kieselgel 0,05–0,20 mm mit Methylenchlorid/Methanol/konz. wässrg. Ammoniak 95:4,5:0,5 in Fraktionen von 200 ml chromatographiert. Tertiäres, sekundäres (**6**) und primäres Amin erschienen in dieser Reihenfolge am Säulenauslauf. Die reines **6** enthaltenden Fraktionen ergaben nach Eindampfen und Trocknen, rotierend bei 40° im HV. 21,5 g (51,4%) (*S*)-**6** als zähe Flüssigkeit.

$C_{24}H_{38}N_2O_4$ (418,578). $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = + 1,6°; 578 nm/+ 1,6°; 546 nm/+ 1,8°; 436 nm/+ 3,6°; 364 nm/+ 6,4°; 313 nm/+ 6,9°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,86/*t*/*J* = 7,1/3 H/CH_3—C—C; 1,14 + 1,17 + 1,22/3 *t*/*J* = 7/9 H/3 CH_3—C—O; 1,4–1,9/*m*/3 C—CH_2—C, darunter bei 1,87/*s*/Aust./NH, zusammen 7 H; *ca.* 2,61/*ca.* *t*/*J* = 6/2 H und 2,97/*s*/4 H/Indolyl-CH_2 + 2 N—CH_2; 3,3–3,9/*m*/4 H/CH_2—O—C—O—CH_2; 4,10/*q*/*J* = 7,1/2 H/COO—CH_2; 4,59/*s*/1 H/O—CH—O; 6,97/br. *s*/1 H/Indol-2-yl-H; 7,02–7,42/*m*/3 H/3 Ar-H; 7,42–7,70/*m*/1 H/Ar-H; 8, 70/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3480, 1729 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222 nm/log ε = 4,53; 282/3,77; 291/3,70.

(*S*)-**6**. 1/2 Oxalsäure: Smp. 170–174° (2-Propanol).

(*RS*)-**6**. 1/2 Oxalsäure: Smp. 179–180° (Methanol).

(*RS*)-*2-Äthyl-2-diäthoxymethyl-5-(N-benzyl-N-[2-(3-indolyl)äthyl])amino-pentansäureäthylester* ((*RS*)-**15**). 43,06 g (100 mmol) (*RS*)-**5** wurden zusammen mit 25,03 g (100 mmol) 3-(2-Benzyl-

aminoäthyl)-indol [20] in 100 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst und unter Stickstoff 40 Std. bei 40° gerührt. Beim Vermischen mit 200 ml 2N Ammoniak und 100 ml Toluol, Filtrieren, Nachextrahieren der wässerigen Phase mit 50 ml Toluol, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen zuerst mit 400 ml, dann mit 50 ml 0,25N wässeriger Essigsäure und mit 50 ml 1M Kaliumhydrogencarbonat, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen resultierte eine klare, gelbliche zähe Flüssigkeit von rohem **15**. Verteilung zwischen 100 ml Methylenchlorid und 100 ml Wasser in Gegenwart von 9,00 g (100 mmol) Oxalsäure, Nachextraktion mit 50 ml Methylenchlorid, Vereinigung der ungetrockneten organischen Phasen, Eindampfen zusammen mit 100 ml abs. Äthanol bei 40°/20 Torr ergaben einen schmierigen Rückstand. Dieser wurde in 50 ml abs. 2-Propanol gelöst und die Lösung unter Rühren tropfenweise mit 400 ml Hexan verdünnt, der entstandene Brei filtriert und der Filterrückstand mit 200 ml Hexan gewaschen. Nochmalige Fällung aus 2-Propanol/Hexan und Trocknung im HV. ergaben 33,4 g (55,8%) (*RS*)-**15**-Hydrogenoxalat als weisses Pulver vom Smp. 133–135°. $C_{33}H_{46}N_2O_8$ (598,737).

Die aus einer Probe des Salzes freigesetzte und im HV. getrocknete ölige Base von **15** wies folgende spektrale Eigenschaften auf: NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,97/*t*/*J* = 6,8/CH_3–C–C und 1,17 + 1,19/2 *t*/*J* = 7/CH_3–C–O, zusammen 12 H; 1,4–3,8/*m*/18 H; 4,06/*q*/*J* = 7,0/2 H/COO–CH_2; 4,57/*s*/1 H/O–CH–O; 6,7–7,5/*m*/10 H; 7,90/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2) 3470, 1730 cm^{-1}; (Film): 738, 698 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222 nm/log ε = 4,55; 283/3,77; 290/3,70.

Hydrierung zu (RS)-**6**. 5,99 g (10 mmol) 2mal gefälltes (*R,S*)-**15**-Hydrogenoxalat wurden in 20 ml abs. Äthanol während 20 Std. in Gegenwart von 1 g 10proz. Pd/C bei 40° hydriert, das Hydriergemisch durch Hyflo filtriert und anschliessend zwischen 20 ml 2N Ammoniak und Methylenchlorid verteilt. Dabei fiel öliges (*R,S*)-**6** an, welches gemäss DC. einheitlich war.

(S)-*3-Äthyl-3-diäthoxymethyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-piperidon* ((*S*)-**7**). 41,86 g (100 mmol) (*S*)-**6** wurden mit 100 g Imidazol vermischt, bei 130° geschmolzen, homogenisiert und 20 Std. bei 130° unter Stickstoff gelassen. Vermischen der 100° warmen Lösung mit 100 ml Toluol von 100°, Abkühlung auf 0° unter Rühren, Versetzen des gerührten Breies bei 0° und entsprechender Kühlung mit 300 ml 6N wässeriger Salzsäure, Abtrennen der wässerigen Phase, Nachextrahieren mit 50 ml Toluol, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 100 ml einer 2N Ammoniak-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen ergaben einen rasch durchkristallisierenden Rückstand. Umkristallisation durch Aufnehmen in 20 ml Äthylacetat, Verdünnen mit 80 ml Hexan, 2stdg. Rühren bei 0°, Filtration, Waschung mit Hexan und Trocknung lieferten 27,4 g (73,6%) (*S*)-**7** vom Smp. 114–115°.

$C_{22}H_{32}N_2O_3$ (372,509). $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = +9,8°; 578 nm/+10,8°; 546 nm/+12,3°; 436 nm/+21,4°; 364 nm/+35,4°; 313 nm/+40,0°. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,85/*t*/*J* = 7,3/3 H/CH_3–C–C; 1,13 + 1,20/2 *t*/*J* = 7,0/6 H/$(CH_3–C–O)_2C$; 1,3–2,6/*m*/6 H/3 C–CH_2–C; 2,6–4,1/*m*/10 H/Indolyl-CH_2 + 2 N–CH_2 + 2 O–CH_2; 4,73/*s*/1 H/O–CH–O; 6,84–7,50/*m*/4 H und 7,50–7,85/*m*/1 H/Ar-H; 8,60/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3480, 3260, 1621 cm^{-1}; (KBr): 747 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222 nm/log ε = 4,58; 276/3,74; 283/3,78; 291/3,73.

(*R,S*)-**7**. Smp. 133–135°.

(S)-*3-Äthyl-3-formyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-piperidon* ((*S*)-**8**). 37,25 g (100 mmol) (*S*)-**7** wurden mit 80 ml Essigsäure und 20 ml Wasser vermischt und 30 Min. unter Stickstoff gesiedet. Abdestillieren des Lösungsmittels bei 20 Torr und noch 2maliges Eindampfen zusammen mit je 50 ml Toluol lieferten ein Öl, welches beim Stehenlassen Kristallkeime bildete. Lösen in 50 ml Äthylacetat, Animpfen bei 0°, Verdünnen mit 200 ml Hexan, Rühren während 2 Std. bei 0°, Filtrieren, Waschen mit Hexan und Trocknen ergaben 28,5 g (95,5%) (*S*)-**8**.

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (298,386). Smp. 102–104°. $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = –34,4°; 578 nm/–37,7°; 546 nm/–46,9°; 436 nm/–131°; 364 nm/–425°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,83/*t*/*J* = 7,3/3 H/CH_3–C–C; 1,1–2,5/*m*, darunter bei 1,94/*q*/*J* = 7,3, zusammen 6 H/3 C–CH_2–C; 2,5–3,4/*m*/4 H und 3,4–4,0/*m*/2 H/Indolyl-CH_2 + 2 N-CH_2; 6,93/*d*/*J* = 1,6/1 H/Indol-2-yl-H; 6,98–7,45/*m*/3 H und 7,45–7,80/*m*/1 H/4 Ar-H; 8,55/br. *s*/Aust./1 H/NH; 9,64/*s*/1 H/HC=O. – IR. (CH_2Cl_2): 3480, 3305, 1727, 1629 cm^{-1}; (KBr): 744 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 221 nm/log ε = 4,58; 282/3,78; 291/3,73.

(*R,S*)-**8**. Smp. 91–92°.

(E)-3-{(S)-3-Äthyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-oxo-3-piperidyl}-2-methoxy-propensäuremethylester ((S)-9a) und (Z)-3-{(S)-3-Äthyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-oxo-3-piperidyl}-2-methoxy-propensäuremethylester ((S)-9b). Zu 288 mg (12 mmol) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiertem Natriumhydrid wurden unter Stickstoff und Rühren bei 20° und entsprechender Kühlung zuerst 0,04 ml (1 mmol) abs. Methanol, dann 2,55 g (12 mmol) Dimethylphosphonomethoxy-essigsäuremethylester [21] getropft und 15 Min. bei 20° weitergerührt. Wiederum bei 20° wurde dazu während 1 Std. eine Lösung von 2,984 g (10 mmol) (S)-**8** in 7 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben und das leicht schmierige Gemisch 2 Std. bei 20° weitergerührt. Nach Versetzen mit 1,0 ml abs. Methanol bei 0°, anschliessend mit 10 ml Toluol und 40 ml Wasser bei 0°, Phasentrennung, Nachextraktion mit 5 ml Toluol, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 20 ml desselben Wassers, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Trocknen, rotierend bei 40°/20 Torr, resultierten 4,05 g einer gelblichen, zähen Flüssigkeit, gemäss NMR. **9a** und **9b** im Verhältnis 60:40 enthaltend. Ohne weitere Reinigung konnte dieses Material für den Umsatz zu **10** verwendet werden. Zur Charakterisierung chromatographierte man an 400 g Kieselgel, 0,05–0,20 mm mit Äthylacetat/Hexan 60:40, wobei reines **9a** und **9b** in dieser Reihenfolge eluiert wurden. Nach Trocknen, rotierend im HV. bei 60°, wogen beide Isomeren zusammen 3,74 g (97,3%). Das reine **9a** bildete nach einiger Zeit Kristalle und liess sich aus Äther umkristallisieren. **9a** war auch ohne Chromatographie aus dem bei der Reaktion anfallenden Isomerengemisch beim Aufnehmen in Äther und Animpfen rein zu gewinnen. $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384,476). (S)-**9a**. Smp. 117–119°. $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = – 27,9°; 578 nm/– 29,5°; 546 nm/– 34,4°; 436 nm/– 66,9°; 364 nm/– 128°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,97/*t*/*J* = 7,4/3 H/CH_3–C–C; 1,41–2,40/*m*/6 H/3 C–CH_2–C; 2,80–3,92/*m*/12 H, darunter bei 3,59 + 3,71/2 *s*/2 CH_3O; 5,10/*s*/1 H/HC=C; 6,97/*d*/*J* = 2/1 H/Indol-2-yl-H; *ca.* 7,0–7,44/*m*/3 H/3 Ar-H; 7,54–7,77/*m*/1 H/Ar-H; 8,61/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3470, 3260, 1727, 1622 cm^{-1}; (KBr): 746 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222 nm/log ε = 4,59; 273/3,76; 282/3,77; 291/3,71.

(*RS*)-**9a**. Smp. 90–92°.

(S)-**9b**. $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = – 13,9°; 578 nm/– 14,5°; 546 nm/– 17,4°; 436 nm/– 38,4°; 364 nm/– 84,6°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,96/*t*/*J* = 7,3/3 H/CH_3–C–C; 1,4–2,4/*m*/6 H/3 C–CH_2–C; 2,8–4,0/*m*/12 H, darunter bei 3,63 + 3,77/2 *s*/2 CH_3O; 6,20/*s*/1 H/HC=C; 7,00/*d*/*J* = 2/1 H/Indol-2-yl-H; *ca.* 7,0–7,5/*m*/3 H/3 Ar-H; 7,5–7,76/*m*/1 H/Ar-H; 8,79/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3470, 3265, 1721, 1626 cm^{-1}; (KBr): 742 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222 nm/log ε = 4,67; 281/3,79; 291/3,72.

(RS)-3-Äthyl-3-hydroxymethyl-1-[2-(3-indolyl)äthyl]-2-piperidon ((RS)-**18**). 2,984 g (10 mmol) (RS)-**8** wurden bei 20° in 10 ml abs. Äthanol suspendiert. Nach Zugabe von 189 mg (5 mmol) Natriumborhydrid wurde 1 Std. bei 20° weitergerührt, zwischen 25 ml 0,4 N Schwefelsäure und 10 ml Methylenchlorid verteilt, mit 5 ml Methylenchlorid nachextrahiert, die beiden organischen Phasen nacheinander mit 10 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Lösen des Rückstandes in 10 ml *t*-Butylalkohol am Sdp., Rühren bei 26° bis durchkristallisiert, Verdünnen mit 10 ml Cyclohexan, Rühren während 2 Std. bei 0°, Filtration in der Kälte, Waschen mit Cyclohexan und Trocknen im HV. ergaben 2,89 g (96,2%) (*R,S*) **18**.

$C_{18}H_{24}N_2O_2$ (300,402). Smp. 133–134°. – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,90/*t*/*J* = 7,3/3 H/CH_3–C–C; 1,37–2,03/*m*/6 H/3 C–CH_2–C; 2,74–3,33/*m*/4 H und 3,33–3,87/*m*/4 H/4 CH_2; 4,12/br. *s*/Aust./1 H/OH; 6,8–7,8/*m*/5 H/Ar-H; 8,40/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3590, 3470, 3330, 1607 cm^{-1}; (KBr): 748 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 222/log ε = 4,57; 282/3,75; 290/3,69.

(1RS,12bSR)-1-Äthyl-1-chlormethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin ((*rac.*) **19**) *und (1RS, 12bRS)-1-Äthyl-1-chlormethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin* ((*rac.*)-**20**). 3,004 g (10 mmol) (*R,S*)-**18**, 9,15 ml (100 mmol) Phosphorylchlorid und 30 ml Chlorbenzol wurden vermischt und 40 Std. unter Stickstoff gesiedet, darauf die Lösung eingedampft, der Rückstand im HV. getrocknet, nochmals zusammen mit 30 ml Chloroform eingedampft und gleichartig getrocknet. Lösen in 10 ml Methanol, Verdünnen mit 10 ml Wasser, tropfenweises Versetzen der bei 0° gerührten Lösung mit 10 ml 2 N wässeriger Perchlorsäure, Abfiltrieren der entstandenen Fällung bei 0°, Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen im HV. ergaben 3,95 g eines gelblichen Festkörpers.

Dieser wurde in 20 ml abs. Ameisensäure zusammen mit 3,69 g (50 mmol) trockenem Lithiumcarbonat gelöst, die Lösung beim Sdp. unter Stickstoff während 20 Min. mit 1,308 g Zinkpulver versetzt und 1 weitere Std. gesiedet. Nach Zugabe von 100 ml Methylenchlorid und 100 ml 6 N

wässerigem Ammoniak bei 0°, Phasentrennung, Nachextraktion mit 50 ml Methylenchlorid, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 50 ml desselben Wassers, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen, Lösen in 10 ml Methylenchlorid, Filtrieren durch 10 g Kieselgel, Nachwaschen mit 80 ml Methylenchlorid/Methanol 99:1, Eindampfen, Lösen des Rückstandes in 15 ml 2-Propanol, bei 0° Kristallisation, Filtration, Waschung und Trocknung der Kristalle im HV. bei 50° resultierten 518 mg (17,1%) (*rac.*)-**19**. Chromatographie des Mutterlaugenrückstandes an 200 g Kieselgel 0,05–0,20 mm mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 ergab zuerst Eluierung nicht auskristallisierter Reste von (*rac.*)-**19**, später (*rac.*)-**20** in zähflüssiger Form, welches im HV. bei 50° von Lösungsmittelresten befreit wurde.

$C_{18}H_{22}ClN_2$ (302,849). (*rac.*)-**19**. Smp. 134–136°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,20/*t*/*J* = 7,6/3 H/CH_3–C; 1,39–3,12/*m*/12 H; 3,20/*d*/*J* = 11,2/1 H/Cl–CH–C; 3,49/*s*/1 H/HC(12b); 4,26/*d*/*J* = 11,2/1 H/Cl–CH–C; 6,9–7,55/*m*/4 H/4 Ar-H; 7,75/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3490, 2810, 2755 cm^{-1}; (KBr): 743, 694 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 225 nm/log ε = 4,55; 275/3,88; 282/3,90; 291/3,82.

(*rac.*)-**20**. NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,62/t/*J* = 7,6/3 H/CH_3–C; 0,8–3,1/*m*/12 H; 3,59/*d*/*J* = 11,8/Cl-CH–C und 3,64/*s*/HC(12b), zusammen 2 H; 3,99/*d*/*J* = 11,8/1 H/Cl-CH–C; 6,7–7,6/*m*/4 H/4 Ar-H; 8,03/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3450, 2800, 2755 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 226 nm/log ε = 4,51; 282/3,88; 291/3,78. – Hochauflösendes MS. (keine Elementaranalyse): *m/e* = 302,1524 (Ber. für $C_{18}H_{22}{}^{35}ClN_2$: 302,1550); 304,1503 (Ber. für $C_{18}H_{22}{}^{37}ClN_2$: 304,1520).

(S)-*1-Äthyl-1*-[(E)-(*2-methoxy-2-methoxycarbonyl*)*vinyl*]-*2,3,4,6,7,12-hexahydro-1*H-*indolo*-[*2,3*-a]*chinolizin-5-ium-perchlorat* ((*S*)-**10a**) *und* (S)-*1-Äthyl-1*-[(Z)-(*2-methoxy-2-methoxycarbonyl*)-*vinyl*]-*2,3,4,6,7,12-hexahydro-1*H-*indolo*[*2,3*-a]*chinolizin-5-ium-perchlorat* ((*S*)-**10b**). 3,845 g (10 mmol) (*EZ*)-Isomerengemisch (*S*)-**9a** und (*S*)-**9b** wurden in 5 ml Phosphorylchlorid gelöst, 3 Std. unter Stickstoff gesiedet, i.V. eingedampft, im HV. getrocknet und nochmals zusammen mit 10 ml Chloroform eingedampft und getrocknet. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung unter Rühren und Eiskühlung mit 20 ml 1M wässeriger Natriumperchlorat-Lösung vermischt, die Phasen getrennt, die wässerige Phase mit 10 ml und nochmals 10 ml Methylenchlorid nachextrahiert, die drei organischen Phasen nacheinander mit 20 ml und nochmals 20 ml 0,1M Natriumperchlorat-Lösung gewaschen, ohne Trocknung nacheinander auf eine Säule mit 10 g Kieselgel 0,05–0,20 mm gegeben und die Perchlorate mit total 80 ml Methylenchlorid/Äthanol 90:10 eluiert. Beim Eindampfen und Trocknen im HV. erhielt man 5,0 g eines gelben, amorphen Materials, gemäss NMR. die Doppelbindungsisomeren im Verhältnis (*E*):(*Z*) = 37:63 enthaltend. Dieses Rohmaterial konnte ohne weitere Reinigung für den Umsatz zu **11** oder **16** verwendet werden. Zur Charakterisierung wurde das rohe Isomerengemisch an 250 g Kieselgel 0,05–0,20 mm mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 in Fraktionen von 250 ml chromatographiert. Die Fraktionen 21–26 enthielten reines (*E*)-isomeres (*S*)-**10a**, die Fraktionen 27–31 ein Gemisch der Isomeren und die Fraktionen 32–40 reines (*Z*)-isomeres (*S*)-**10b**, zusammen 3,46 g (74,1%) nach Pulverisieren und Trocknen im HV. Beim Stehenlassen einer konzentrierten Lösung des (*E*)-isomeren (*S*)-**10a** in Methylenchlorid bei 0° bildeten sich Kristalle von (*S*)-**10a**. 1/2 CH_2Cl_2.

$C_{23}H_{27}ClN_2O_7 \cdot 1/2\ CH_2Cl_2$. (509,385). Smp. *ca.* 124° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$ (1,0%, $CHCl_3$) = +22,7°; 578 nm/+26,9°; 546 nm/+44,8°. – NMR. ($CDCl_3$), 100 MHz): 1,12/*t*/*J* = 7,1/3 H/CH_3–C; 1,66–3,16/*m*/8 H; 3,50/*s*/3 H/CH_3O–C=C; 3,61–4,36/*m*/7 H, darunter bei 3,82/*s*/$COOCH_3$; 5,31/*s*/1 H/0,5CH_2Cl_2; 5,94/*s*/1 H/H–C=C; 6,92–7,48/*m*/3 H/3 Ar-H; 7,74/*ca. d*/*J* = 8,4/1 H/Ar-H; 9,76/*s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3460, 3345 (br.), 1720, 1530 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 204 nm/log ε = 4,47; 247/4,13; 356/4,33.

(*S*)-**10b**. $C_{23}H_{27}ClN_2O_7$ (466,918). Smp. (amorph) *ca.* 104°. $[\alpha]_D^{25}$ (0,29%, $CHCl_3$) = –217°; 578 nm/–232°; 546 nm/–289°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,86/*t*/*J* = 7,0/3 H/CH_3–C; 1,55–2,76/*m*/7 H; 2,76–3,48/*m*/4 H, darunter bei 3,31/*s*/CH_3O–C=C; 3,48–4,37/*m*/7 H, darunter bei 3,82/*s*/$COOCH_3$; 6,52/*s*/1 H/H–C=C; 6,93–7,66/*m*/3 H/3 Ar-H; 7,78/*ca. d*/*J* = 8,2/1 H/Ar-H; 9,85/*s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3450, 3320 (br.), 1724, 1530 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 204 nm/log ε = 4,50; 358/4,27.

(EZ)-*3*-[(*1*S, *12b*S)-*1-Äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo* [*2,3*-a] *chinolizin-1-yl*]-*2-methoxy-propensäuremethylester* ((*EZ*)-**11**) *und* (Z)-*3*-[(*1*RS,*12b*RS)-*1-Äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo* [*2,3*-a] *chinolizin-1-yl*]-*2-methoxy-propensäuremethylester* ((*Z*)-(*rac.*)-**11**). 4,669 g (10 mmol) (*EZ*)-Isomerengemisch (*S*)-**10a** und (*S*)-**10b**, gelöst in 20 ml Methylenchlorid/Äthanol 70:30, wurden zu einem vorhydrierten Gemisch von 10 ml Wasser, 500 mg 10proz. Pd/C und 4,17 ml

(30 mmol) Triäthylamin gegeben und bis zur Aufnahme von 10 mmol Wasserstoff bei 23°/740 Torr hydriert (6 Std.). Nach Filtration unter Stickstoff durch eine Schicht Hyflo, Waschen mit 4 ml Äthanol und 6 ml Methylenchlorid/Äthanol 70:30, Zufügen von 10 ml 2N Ammoniak, Phasentrennung, Nachextraktion mit 10 ml Methylenchlorid, nacheinander Waschen der organischen Phasen mit 10 ml Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen, Pulverisieren und Trocknen im HV. verblieben 3,48 g eines gelblichen Pulvers, welches ohne weitere Reinigung für die Enolätherspaltung zu **12** verwendet werden konnte. Zur Charakterisierung wurde das Rohmaterial an 350 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 in Fraktionen von 175 ml chromatographiert. Die Fraktionen 7–8 lieferten nach Eindampfen und Trocknen 612 mg **16** ((*E,Z*)-Isomerengemisch) (Daten s. bei (*rac.*)-**16**), die Fraktionen 10–20 2,61 g (70,8%) **11** ((*EZ*)-Isomerengemisch) in Form eines gelblichen, amorphen Festkörpers.

(*EZ*)-**11**. (Amorph), $[\alpha]_D^{25}$ (1,065%, $CHCl_3$) = – 73,7°; 578 nm/– 77,2°; 546 nm/– 89,1°. Im racemischen Fall liess sich mit 2-Propanol aus dem anfallenden (*E,Z*)-Isomerengemisch von (rac.)-**11** das reine (*Z*)-Isomere auskristallisieren.

(*Z*)-(*rac.*)-**11**. $C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368,477). Smp. 135–137°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,17/*t*/*J* = 7,4/3 H/CH_3—C; 1,4–4,1/*m*/19 H, darunter bei 3,45/*s*/HC(12b), bei 3,59 + 3,62/2 *s*/2 CH_3O; 6,18/*s*/1 H/HC=C; 6,9–7,6/*m*/4 H/Ar-H; 7,86/br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3490, 2805, 2755, 1719, 1641 cm^{-1}; (KBr) 739 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 225 nm/log ε = 4,62; 275/3,93; 282/3,94; 292/3,86.

(EZ)-*3*-[(*1*RS, *12b*SR)-*1-Äthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo*[*2,3*-a] *chinolizin-1-yl*]-*2-methoxy-propensäuremethylester* ((*E,Z*)-(*rac.*)-**16**). 934 mg (2 mmol) (*E,Z*)-Isomerengemisch (*rac.*)-**10a** und (*rac.*)-**10b** wurden in 20 ml Methanol gelöst, während 10 Min. bei 0° mit 757 mg (20 mmol) Natriumborhydrid versetzt, die Lösung zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, die organischen Phasen eingedampft, der Rückstand durch präparative DC. an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 98:2 gereinigt und aus Äther/Petroläther kristallisiert.

$C_{22}H_{28}N_2O_3$ (368,477). Smp. 119–124°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,76(*E*) + 0,78 (*Z*)/2 *t*/*J* = 7,4/3 H/CH_3—C; 1,01–3,18/*m*/12 H; 3,70 + 3,72 + 3,79 + 3,88/4 *s*/CH_3O und 3,93/*s*/HC(12b), zusammen 7 H; 5,25 (*E*) + 6,36 (*Z*)/2 *s*/1 H/HC=C; 6,86–7,49/*m*/4 H/Ar-H; 7,90 (*Z*) + 8,01 (*E*)/2 br. *s*/Aust./1 H/NH. – IR. (CH_2Cl_2): 3460, 2800, 2750, 1729 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 224 nm/log ε = 4,55; 282/3,93.

(*E,Z*)-(1*S*,12b*R*)-**16**. Smp. 148–152° (Äther). $[\alpha]_D^{25}$ (0,164% in $CHCl_3$) = 2,9°; 578 nm/– 3,2°; 546 nm/– 3,9°.

(*3S,16*S)-*Apovincamin* (**12**). 3,685 g (10 mmol) (*E,Z*)-(1*S*,12b*S*)-**11** wurden in 10 ml 2,5M Bromwasserstoff in Essigsäure gelöst und während 2 Std. unter Stickstoff bei 60° gehalten. Beim Eindampfen der braunen Lösung, Trocknen des Rückstandes im HV., Verteilen zwischen 40 ml 2N Ammoniak und 20 ml Methylenchlorid, Nachextrahieren mit 10 ml Methylenchlorid, nacheinander Waschen der beiden organischen Phasen mit 10 ml 5proz. wässerigem Natriumchlorid, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Trocknen im HV. erhielt man ein gelbliches Pulver. Nach Kristallisation des Rückstandes durch 2stdg. Rühren in 5 ml Methanol bei 0°, Isolierung der Kristalle bei 0° und Trocknen im HV. verblieben 2,73 g (81,1%) Kristalle von **12**. Analysenreines Material erhielt man nach Chromatographie an 50 g Kieselgel mit Äthylacetat und erneuter Kristallisation aus Methanol.

$C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336,435). Vgl. [3]. Smp. 160–162°. $[\alpha]_D^{25}$ (0,978%, $CHCl_3$) = + 145°; 578 nm/+ 151°; 546 nm/+ 172°. 436 nm/+ 272°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 1,02/*t*/*J* = 7,2/3 H/CH_3—C; 1,24–3,52/*m*/12 H, darunter bei 1,92/*q*/*J* = 7,2/$H_2C(20)$; 3,94/*s*/3 H/CH_3O; 4,14/*s*/1 H/HC(3); 6,13/*s*/1 H/HC=C; 6,93–7,32/*m*/3 H/Ar-H; 7,32–7,60/*m*/1 H/Ar-H. – IR. (CH_2Cl_2): 1728, 1633, 1611 cm^{-1}; (KBr): 743 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 229 nm/log ε = 4,51; 273/4,07; 313/3,82.

12. HBr. $C_{21}H_{25}BrN_2O_2$ (417,352). Smp. (2-Propanol) *ca.* 235° (Zers.) $[\alpha]_D^{20}$ (2%, $CHCl_3$) = + 78,8°.

(*rac.*)-**12**. Smp. 131–132° (Methanol).

(*13a*S, *13b*R)-*13a-Äthyl-12-methoxycarbonyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H-*indolo*[*3,2,1*-de]*pyrido*[*3,2,1*-ij][*1,5*]*naphthyridin* (*D/E*-trans-*Apovincamin*, **17**). Rohmaterial von **12**, bereitet, wie oben beschrieben, ausgehend von 2,984 g (10 mmol) (*S*)-**8**, jedoch ohne jegliche Isomerentrennung, erhalten als amorphes gelbliches Pulver (3,2 g), wurde an 16 g Kieselgel 0,05–0,20 mm, angesetzt mit Äthylacetat/Hexan 50:50 auf einer langen dünnen Säule, in Fraktionen von 8 ml chromato-

graphiert. Aus den vereinigten Fraktionen 1–6, eluiert mit Äthylacetat, kristallisierten beim Einengen auf 5 ml und Rühren bei 0° 198 mg **17** aus.

$C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336,435). Smp. 157–159° (Methanol). $[\alpha]_D^{20}$ (1,090%, $CHCl_3$) = – 146°; 578 nm/ – 152°; 546 nm/ – 168°; 436 nm/ – 197°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,56–1,12/*m*/4 H/H_3C—CH—C (13a); 1,12–3,18/*m*/12 H, darunter bei 3,02/*s*/HC(13b); 3,90/*s*/3 H/$COOCH_3$; 6,26/*s*/1 H/HC=C; 6,98–7,52/*m*/4 H/Ar-H. – IR. (CH_2Cl_2): 2795, 2740, 1725, 1653, 1599 cm^{-1}; (KBr): 739 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 198 nm/log ε = 4,49; 228/4,51; 273/4,07; 314/3,73.

(Anschliessende Eluierung der Chromatographiesäule ab Fraktion 7 mit Hexan/Aceton 60:40 ergab reines **12**.)

(*3S,14S,16S*)-*Vincamin* (**13**) *und* (*3S,14R,16S*)-*Epivincamin* (**14**). Zu 3,364 g (10 mmol) (3*S*,16*S*)-Apovincamin (**12**) wurde bei – 78° unter Rühren Bromwasserstoffgas geleitet und kondensiert, bis eine Lösung von 10 ml Volumen vorlag. Nach Eindampfen der Lösung unter Rühren bei – 78°/200 Torr, anschliessendem Trocknen des Rückstandes während 16 Std. bei – 78°/20 Torr, Suspendieren des spröden Rückstandes in 100 ml Hexan von – 78°, tropfenweisem Versetzen der gerührten Suspension bei – 50° mit 20 ml 10N wässerigem Kaliumhydroxid, Rühren des schlammigen Gemisches während 30 Min. bei – 40°, Versetzen mit 13,21 g (100 mmol) festem Ammoniumsulfat bei – 40°, unter Rühren Aufwärmenlassen auf – 5° und Zutropfen von 200 ml Wasser von 0° erhielt man eine Suspension roher Vincamin-Kristalle. Abdampfen des Hexans im Vakuum bei 20°, Zufügen von 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Äthanol, Filtration, Nachextraktion der wässerigen Phase 2mal mit je 10 ml Methylenchlorid/Äthanol 90:10, nacheinander Waschen der drei organischen Phasen mit 10 ml desselben Gemisches Wasser/Äthanol 80:20, Konzentrieren i.V. bis zum Kristallisationsbeginn, Verdünnen mit 50 ml Toluol, erneutes Konzentrieren auf *ca.* 10 ml, Rühren während 15 Min. bei 0°, Abfiltrieren bei 0°, Waschen mit Toluol von 0° und Trocknen des Filterrückstandes im HV. ergaben 2,65 g (74,8%) Vincamin (**13**).

$C_{21}H_{26}N_2O_3$ (354,450). Vgl. [2]. Smp. *ca.* 229° (wegen Zersetzlichkeit rasch aufgeheizt). $[\alpha]_D^{25}$ (0,89%, $CHCl_3$) = – 5,5°; 578 nm/ – 2,6°; 546 nm/ – 0,9; 436 nm/ + 23,4°; 364 nm/ + 112°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,91/*t*/*J* = 7,4/3 H/CH_3—C; 1,18–3,46/*m*/14 H, darunter bei 2,11 + 2,22/*AB*/*J* = 14,2/H_2C(15); 3,81/*s*/3 H/$COOCH_3$; 3,91/*s*/1 H/HC(3); 4,56/*s*/Aust./1 H/OH; 6,98–7,36/*m*/3 H und 7,36–7,60/*m*/1 H/Ar-H. – IR. (CH_2Cl_2): 3510, 1733 cm^{-1}; (KBr): 745 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 226 nm/log ε = 4,49; 274/3,90; 281/3,92; 291/3,78.

Rac. *Vincamin* ((*rac.*)-(**13**). Smp. *ca.* 222° (Zers.).

Chromatographie der eingedampften Mutterlauge obiger Kristallisation an 50 g Kieselgel mit Methylenchlorid, enthaltend 1–3% Methanol, ergab nach anfänglicher Eluierung geringer Mengen Ausgangsmaterials **12** mit 1% Methanol und geringer Mengen Vincamins (**13**) mit 2% Methanol, 567 mg (16,0%) *Epivincamin* (**14**), kristallisierbar aus Methanol. Vgl. [19]. Smp. 183–185°. – NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,88/*t*/*J* = 7,4/3 H/CH_3—C; 1,11–3,32/*m*/14 H, darunter bei 1,98 + 2,59/*AB*/*J* = 14,8/H_2C(15); 3,69/*s*/$COOCH_3$ und 3,74/*s*/HC(3), zusammen 4 H; 4,1/br. *s*/Aust./1 H/OH; 7,00–7,20/*m*/2 H und 7,20–7,51/*m*/2 H/Ar-H. – IR. (CH_2Cl_2): 3560, 3520, 1753, 1732 cm^{-1}. – UV. (Methanol): 224 nm/log ε = 4,48; 275/3,91.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *W. I. Taylor*, 'The Alkaloids', ed. by R. H. F. Manske, Academiv Press, New York and London, *8*, 253 (1965); *11*, 128 (1968).

[2] *E. Schlittler & A. Furlenmeier*, Helv. *36*, 2017 (1953).

[3] *J. Trojánek, O. Štrouf, J. Holubek & Z. Čekan*, Tetrahedron Letters *1961*, 702.

[4] *J. Mokrý, I. Kompiš & P. Šefčovič*, Tetrahedron Letters *1962*, 433; *O. Clauder, K. Gesztes & K. Szász*, Tetrahedron Letters *1962*, 1147.

[5] *J. Mokrý, M. Shamma & H. E. Soyster*, Tetrahedron Letters *1963*, 999; *J. Mokrý & I. Kompiš*, Lloydia *27*, 428 (1964).

[6] *J. Trojánek, Z. Koblicová & K. Bláha*, Chemistry & Ind. *1965*, 1261.

[7] *H. P. Weber & T. J. Petcher*, J. chem. Soc. Perkin II *1973*, 2001.

[8] a) *M. E. Kuehne*, Lloydia *27*, 435 (1964); b) *K. H. Gibson & J. E. Saxton*, Chem. Commun. *1969*, 1490; c) *J. Warnant, A. Farcilli & E. Toromanoff*, Dt. Offenlegungsschrift 2115718 (1971).

[9] a) *G. Hugel, J. Lévy & J. Le Men*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C *274*, 1350 (1972); b) *C. Thal, T. Sevenet, H.-P. Husson & P. Potier*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C *275*, 1295 (1972); c) *Cs. Szántay, L. Szabó & Gy. Kalaus*, Tetrahedron Letters *1973*, 191; d) *J. L. Herr-*

mann, R. J. Cregge, J. E. Richman, C. L. Semmelhack & R. H. Schlessinger, J. Amer. chem. Soc. *96*, 3702 (1974).
[10] *E. Wenkert & B. Wickberg*, J. Amer. chem. Soc. *87*, 1580 (1965).
[11] *P. Pfäffli, H. Hauth, W. Oppolzer & R. Wenger*, Dt. Offenlegungsschrift 2314876 (1973).
[12] *L. Legrand & N. Lozac'h*, Bull. Soc. chim. France *1955*, 79.
[13] *J.-P. Guetté, L. Lacombe & A. Horeau*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C *267*, 166 (1968).
[14] *Th. Wieland & K. Vogeler*, Angew. Chem. *74*, 904 (1962).
[15] *L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel & V. G. Toscano*, Chem. Ber. *95*, 581 (1962).
[16] *W. M. Whaley & T. R. Govindachari*, Org. React. *6*, 74 (1951).
[17] *F. Bohlmann*, Chem. Ber. *91*, 2157 (1958); *C. W. Gribble & R. B. Nelson*, J. org. Chemistry *38*, 2831 (1973).
[18] *D. L. Coffen, D. A. Katonak & F. Wong*, J. Amer. chem. Soc. *96*, 3966 (1974).
[19] *J. Mokrý & J. Kompiš*, Tetrahedron Letters *1963*, 1917.
[20] *R. W. Brimblecombe, D. F. Downing, D. M. Green & R. R. Hunt*, Brit. J. Pharmacol. *23*, 43 (1964).
[21] *H. Gross, G. Engelhardt, J. Freiberg, W. Bürger & B. Costisella*, Liebigs Ann. Chem. *707*, 35 (1967).

---

121. Gasphasenkomplexe zwischen Kobaltchlorid und Aluminiumchlorid

von **A. Dell'Anna** und **F. P. Emmenegger**
Institut für anorganische Chemie, Universität Freiburg, Pérolles, CH-1700 Freiburg

(5. III. 75)

Summary. $CoCl_2$ forms two gaseous complexes in the presence of gaseous Aluminiumchlorid:

$$CoCl_2(s) + Al_2Cl_6(g) \rightleftharpoons Co(AlCl_4)_2(g) \qquad K_{673K} = 5{,}6 \cdot 10^{-2}$$
$$CoCl_2(s) + 2Al_2Cl_6(g) \rightleftharpoons Co(Al_2Cl_7)_2(g) \qquad K_{673K} \simeq 1{,}5 \cdot 10^{-2}\,atm^{-1}$$

The equilibria were investigated by dynamic vapour pressure measurements (transpiration and chemical transport), by optical spectroscopy and by quenching the equilibrium gasphase followed by analysis of the condensates. The chromophor in the gaseous complexes appears to be tetrahedral $CoCl_4$.

1. Einführung. – Über Gasphasenkomplexe von Kobaltchlorid mit Aluminiumchlorid wurde erstmals von *Dewing* [1] berichtet, dem es im Hinblick auf die Reinigung von Aluminiumchlorid durch Destillation darum ging, für eine grosse Zahl von Gleichgewichten des Typs (1.1) annähernde thermodynamische Daten zu erhalten.

$$MCl_2(s) + nL_2Cl_6(g) = ML_{2n}Cl_{6n+2}(g) \qquad (1.1)$$

M = Mg, Ca, Mn, Co, Ni, Cd, Pb
L = Fe(III), Al
} nicht alle möglichen Kombinationen wurden untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstens die Stöchiometrie und die Thermodynamik des Gleichgewichtes (1.1) für den Fall M = *Kobalt*, L = *Aluminium*, mit Hilfe verschiedener, voneinander unabhängiger Messmethoden genauer kennenzulernen und zweitens, aus den VIS.-Spektren von gasförmigem Kobalt-Aluminiumchlorid Auskunft über dessen Struktur zu erhalten.

2. Dampfdruckmessungen mit der Mitführungsmethode. – Da sich die Mitführungsmethode zur Messung kleiner Partialdrucke eignet, wurde sie zur Untersuchung des Gleichgewichtes (2.1)

$$CoCl_2(s) + iAl_2Cl_6(g) = CoCl_2 \cdot iAl_2Cl_6(g) \qquad (2.1)$$