

19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1569 73

Int.Cl.³

3(51) C 07 D457/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

21) AP C 07 D/ 2268 872
31) P3001752.8

(22) 08.01.81
(32) 16.01.80

(44) 06.10.82
(33) DE

- 71) siehe (73)
72) SAUER, GERHARD, DR. DIPL.-CHEM.; WB; PERSON MIT STAENDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN, (WEST)
73) SCHERING AG, BERLIN (WEST), WB, UND BERGKAMEN, DE
74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 8 ALPHA-SUBSTITUIERTEN 6-METHYL-10 ALPHA-H-ERGOLINEN

57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 8 α -substituierten 6-Methyl-10 α -H-ergolinen der allgemeinen Formel, wobei R₁ NH-CO-NR₂ (mit R₂ in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl oder Ethyl), CO-NH-NR₂, CO-NR und CH₂OR₂ bedeutet, aus entsprechenden 8 α -substituierten 9, 10-Didehydro-6-methyl-ergolinen durch Reduktion mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall in einer Stickstoffverbindung, wie z. B. Ammoniak oder Methylamin als Loesungsmittel, bei Temperaturen von -70 bis -30 ° C, gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Loesungsmittels und/oder gegebenenfalls unter Zusatz eines Arylamins beschrieben. -Formel-

226887 2

Berlin, den 27. 4. 1981

AP C 07 D/ 226 887/2

58 316 11

-1-

Verfahren zur Herstellung von 8 α -substituierten
6-Methyl-10 α -H-ergolinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
von 8 α -substituierten 6 α -Methyl-10 α -H-ergolinen.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind ent-
weder selbst biologisch wirksame Verbindungen oder Zwi-
schenprodukte zur Herstellung derselben.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß man bei der katalytischen Hydrierung
der 9.10-Doppelbindung aus 8 β -substituierten Didehydro-
ergolinen glatt die trans-verknüpften 10 α -H-Ergoline
erhält.

Anders sieht es dagegen bei den 8 α -substituierten 9.10-
Didehydroergolinen aus. Die katalytische Hydrierung von
8 α -substituierten 9.10-Didehydroergolinen führt stets zu
Gemischen bestehend aus den trans-verknüpften 10 α -H-
Ergolinen und den cis-verknüpften 10 β -H-Ergolinen. Bio-
logisch wirksame Verbindungen leiten sich jedoch nur von
den trans-verknüpften Ergolinen ab, wie z. B. die bekannten
Ergoline Dironyl, Sulergin und Delergotril.

So erhält man bei der katalytischen Hydrierung von Lisurid
zum Dironyl mit Raney-Nickel in Abhängigkeit vom Katalysator
und dem Lösungsmittel maximale Ausbeuten von 66 % an ge-
wünschtem Produkt (DE-OS 2 238 540), wobei das Verhältnis

226887 2

27. 4. 1981

APC 07 D/ 226 887/2

58 315 11

- 2 -

von gewünschten 10 α -H-Isomeren zu unerwünschten 10 β -H-Isomeren etwa 4:1 beträgt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, mit welchem 8 α -substituierte 9.10-Dihydroergoline sich selektiv zu den entsprechenden 10 α -H-Ergolinen reduzieren lassen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Hydrierungsverfahren aufzufinden, welche die gewünschten 10 α -H-Ergoline in hoher Ausbeute ergeben.

Es wurde nun gefunden, daß sich 8 α -substituierte 9.10-Dihydroergoline mit Alkali- oder Erdalkalimetallen in Stickstoffverbindungen wie Methylamin, Ammoniak oder Hexamethylphosphorsäurediamid bei Temperaturen von -30 bis -70 °C in hoher Ausbeute zu den gewünschten 10 α -H-Ergolinen reduzieren lassen, ohne daß dabei Gemische von 10 α -H- und 10 β -H-Isomeren auftraten.

Der Verlauf der erfindungsgemäßen Reaktion war insofern überraschend, da der Fachmann in Analogie zu den anderen Hydrierungsverfahren ein Gemisch von 10 α -H- und 10 β -H-Isomeren erwartet hätte.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß man das Alkali- oder Erdalkalimetall wie Lithium, Natrium, Kalium oder Calcium in der verwendeten Stickstoffverbindung wie Ammoniak bei Temperaturen unter -30 °C löst. Anschließend wird das zu hydrierende

226887 2

27. 4. 1981

AP C 07 D/ 226 887/2

58 316 11

- 3 -

Ausgangsmaterial hinzugegeben, wobei es zweckmäßig ist, einen Lösungsvermittler hinzuzunehmen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethyläther, Methyläthyläther, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz eines Arylamins zum Reaktionsgemisch besonders vorteilhaft ist. Geeignete Arylamine im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Anilin, Methylanilin, Anisidin, o-Dianisidin, Diphenylamin, Ethylanilin, p-Phenylendiamin, Dimethoxyanilin, Phenylhydrazin, Dinitrophenylhydrazin und Benzidin. Das verwendete Arylamin wird in einer Menge von 0,5 bis 5, vorzugsweise 1 bis 2 Moläquivalenten zum Reaktionsgemisch gegeben.

Die Reaktion benötigt zum Ablauf etwa 20 bis 200 min und ist zumeist nach 30 bis 40 min bereits vollständig abgelaufen.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Beispiel 1

In etwa 10 ml wasserfreiem Ammoniak werden bei -70°C 100 mg Lithium gelöst und bei dieser Temperatur 1 mMol 3-(9.10-Didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff I und 1,5 mMol Anilin in 5 ml Tetrahydrofuran innerhalb von einigen Minuten hinzugefügt. Entfärbt sich die Lösung, wird eine kleine Menge Lithium noch nachgegeben. Dann wird 30 min bei -70°C gerührt, mit Ammoniumchlorid

- 4 -

226887 2

27. 4. 1981

AP C 07 D/ 226 887/2

58 316 11

- 4 -

bis zur Entfärbung versetzt und der Ammoniak abgedampft. Der Rückstand wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen, mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform oder Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Es wird 3-(6-Methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff II in 85%iger Ausbeute erhalten.

$$[\alpha]_D = +29^{\circ}.$$

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wird aus Isolysergsäureamid III das 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäureamid IV, aus Isolysergsäure-diethylamid V das 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäure-diethylamid VI, aus Isolysergsäurehydrazid VII das 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäurehydrazid VIII und aus Isolysergol IX das 6-Methyl-ergolin-8 α -methanol X erhalten.

Folgende Versuche wurden ausgeführt:

- 5 -

226887 2

27. 4. 1981

AP C 07 D/226 887/2

58 316 11

- 5 -

Ausgangs- material	Metall	Arylamin	Endprodukt	Ausbeute (%)	ΔT_D°
I	Li	-	II	70	+30
I	Li	Anilin	II	85	+29
I	Li	Methylanilin	II	72	+29
I	K	Anilin	II	75	+29
I	Li	Anisidin	II	94	+30
I	Li	o-Dianisidin	II	90	+29
I	Li	Diphenylamin	II	75	+29
I	Li	p-Phenylen- diamin	II	71	+30
III	Li	Anilin	IV	92	+ 2
III	Na	Anilin	IV	81	+ 1
V	Li	Anilin	VI	78	-67
VII	Li	-	VIII	69	-23
VII	Li	Anilin	VIII	87	-24
IX	Li	Anilin	X	86	-70
I	Li	3.5-Dimeth- oxy-anilin	II	73	+30
I	Li	Benzidin	II	77	+30
I	Li	Phenyl- Hydrazin	II	90	+30
I	Li	2.4-Dinitro- phenylhydrazin	II	71	+30

- 6 -

226887 2

27. 4. 1981

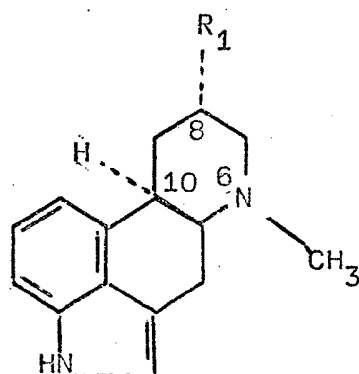
AP C 07 D/ 226 887/2

58 316 11

- 6 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 8 α -substituierten 6-Methyl-10 α -H-ergolinen der allgemeinen Formel



, wobei

R_1 NH-CO-NR₂ (mit R₂ in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl oder Ethyl), CO-NH-NR₂, CO-NR₂ und CH₂OR₂ bedeutet,

durch Reduktion von entsprechenden 8 α -substituierten 9.10-Didehydro-6-methyl-ergolinen, gekennzeichnet dadurch, daß man das Ausgangsmaterial mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall in einer Stickstoffverbindung bei Temperaturen von -70 bis -30 °C, gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels und/oder gegebenenfalls unter Zusatz eines Arylamins reduziert.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Stickstoffverbindung Ammoniak verwendet.

- 7 -

226887 2

27. 4. 1981

AP C 07 D/ 226 887/ 2

58 316 11

- 7 -

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Arylamin Anilin, Anisidin und Phenylhydrazin verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Alkalimetall Lithium verwendet.