

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 2131/90

22 Anmeldungsdatum: 26.06.1990

30 Priorität(en): 27.06.1989 HU 3225/89

24 Patent erteilt: 31.08.1992

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.199273 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X
(HU)72 Erfinder:
Polgar, Istvan, Dr., Budapest (HU)
Földest, Jozsef, Budapest (HU)
Kiss, Janos, Budapest (HU)
Major, Piroska (-Forstner), Budapest (HU)
Molnar, Karoly, Budapest (HU)
Sugar, Andras, Budapest (HU)
Szén, Tamas, Dr., Budapest (HU)
Balogh, Katalin (-Nemes), Budapest (HU)74 Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

54 Stereoselektives Hydrierungsverfahren.

57 Neues stereoselektives Verfahren zur Herstellung von Dihydrolysergol aus Lysergol durch Hydrierung in der Anwesenheit eines Lösungsmittels und eines auf einen Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators. Dabei wird Lysergol in der Anwesenheit eines oder mehrerer aprotischen, tertiäres (tertiäre) Stickstoffatom(e) enthaltenden Lösungsmittel(s) und eines auf Aktivkohle aufgetragenen Palladiumkatalysators hydriert, und dann wird das erhaltene Dihydrolysergol in einer an sich bekannten Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert.



Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues stereoselektives Hydrierungsverfahren zur Herstellung von Dihydrolysergol aus Lysergol in der Anwesenheit eines Lösungsmittels und eines auf einen Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators.

10 α -Ergoline sind Ausgangssubstanzen von therapeutisch sehr wertvollen und spezifisch wirksamen Verbindungen. Von den 10 α -Ergolinen hat Dihydrolysergol (8 β -Hydroxymethyl-6-methylergolin), die sogar eine eigene therapeutisch wertvolle (zytostatische) Wirkung aufweist, eine hervorragende Bedeutung (E. Eich und Mitarb.: *Planta Med.* 1986, 290).

Dihydrolysergol und seine Isomere wurden zuerst von W. A. Jacobs und L. C. Craig aus Ergotin durch Reduktion mit metallischem Natrium im Butanol hergestellt [*J. Biol. Chem.* 108, 595 (1935)]. Die selben Autoren gewannen ein ähnliches Gemisch von Isomeren ausgehend von Dihydrolysergäuremethylester in einer analogen Reaktion [*J. Biol. Chem.* 115, 227 (1936)].

Stoll und Mitarbeiter stellten Dihydrolysergol durch die Reduktion von Dihydrolysergäuremethylester mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 74% her.

Die oben zitierten Literaturstellen liefern wertvolle Angaben über die physikalischen und chemischen Charakteristiken (Schmelzpunkt, optisches Drehvermögen) von Dihydrolysergol.

Ein praktisch wichtiges Verfahren zur selektiven Hydrierung von Lysergol ist in der ungarischen Patentschrift Nr. 174 577 bekanntgemacht; demgemäss wird Lysergol in einem alkanolischen Medium mittels eines spezifischen, auf Aluminiumoxid als Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators hydriert. Die Hydrierung wird in einer sehr dünnen, etwa 1%igen Lösung mittels einer grösseren Menge (eine dem Gewicht des zu hydrierenden Lysergols gleiche Menge) des Katalysators vollführt und eine Ausbeute von 85% wird erreicht.

Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass Nebenreaktionen sich abspielen. R. Voigt und P. Zier berichten über die möglichen Nebenprodukte der in der Anwesenheit eines protischen Lösungsmittels mittels eines Palladiumkatalysators durchgeführten Hydrierungsreaktionen [*Pharmazie* 28, 486 (1973)].

K. Mayer und E. Eich stellten Dihydrolysergol durch die Transfer-Hydrierung von Lysergol mit Raney-Nickel Katalysator in einem Gemisch von Dioxan und Alkanol mit einer Ausbeute von 90% her. Diese Hydrierung wurde ebenso in einer sehr dünnen Lösung, in der Anwesenheit einer grossen Menge des Katalysators (eine dreifache Menge der Menge des zu hydrierenden Lysergols) ausgeführt [*Pharmazie* 39, 537 (1984)].

Ein gemeinsamer Nachteil der aus der Literatur bekannten Verfahren besteht darin, dass die Hydrierung in einer sehr dünnen Lösung (von etwa 1%) ausgeführt wird; ein weiterer Nachteil erscheint darin, dass eine sehr grosse Menge des Katalysators berechnet für eine Einheit der zu hydrierenden Substanz verwendet wird. Ausserdem spielen sich

Nebenreaktionen im Laufe der Hydrierungsreaktionen ab, wodurch das aus dem Reaktionsgemisch erhaltene Rohprodukt durch Kristallisieren gereinigt werden muss.

Das Ziel der Erfindung ist demnach die obigen Nachteile abzuschaffen, vor allem die Selektivität der Hydrierungsreaktion zu verbessern, sowie ein Hydrierungsverfahren auszuarbeiten, welches aus dem Gesichtspunkt sowohl der technischen als auch der wirtschaftlichen Bedingungen der industriellen Verwirklichung vorteilig ist.

Überraschenderweise wurde es nun gefunden, so dass Dihydrolysergol in einer praktisch quantitativen Ausbeute und mit einem hohen Reinheitsgrad hergestellt werden kann, gleichzeitig die Konzentration der zu hydrierenden Substanz im Lösungsmittel um eine Grössenordnung gesteigert und die Menge des Katalysators um zwei Grössenordnungen vermindert werden kann (d. h. eine 10% Lysergol enthaltende Lösung in der Anwesenheit von 2% Katalysators hydriert wird), wenn die katalytische Hydrierung von Lysergol in einem tertiäres (tertiäre) Stickstoffatom(e) enthaltenden, aprotischen organischen Medium als Lösungsmittel durch die Anwendung eines auf Aktivkohle als Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators durchgeführt wird.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist um so mehr überraschend, da die Hydrierung in einem tertiäres Stickstoffatom enthaltenden, aprotischen Lösungsmittel z.B. in N,N-Dimethylformamid und/oder Pyridin) nebst einer sehr bedeutenden Verminderung der Menge des Katalysators realisiert werden kann. Nämlich ist es bekannt, dass durch die Anwendung eines, tertiäres Stickstoffatom enthaltenden, Lösungsmittels die Wirkungsfähigkeit des Katalysators ermässigt, und durch die Anwendung der Verbindungen des Amin-Typs sogar ausgedrückt vermindert wird. Dagegen wird die Aktivität von Palladiumkatalysatoren durch Alkanole und Karbonsäuren wesentlich gesteigert. Eben deshalb werden Alkanole als Lösungsmittel in den aus der Literatur bekannten Verfahren verwendet, aber auch unter diesen Umständen soll ein grosser Überschuss des Katalysators angewandt werden. Folglich, in Kenntnis des Standes der Technik ist es ein unerwarteter Effekt, dass die Menge des Katalysators um zwei Grössenordnungen vermindert und die Hydrierungsreaktion in einer wesentlich mehr konzentrierten Lösung durchgeführt werden kann, wobei die Reaktion sehr schnell, mit einer vollständigen Selektivität und quantitativen Ausbeute stattfindet, wenn die katalytische Hydrierung von Lysergol in einem tertiäres Stickstoffatom enthaltenden, aprotischen Lösungsmittel realisiert wird.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung von Dihydrolysergol (8 β -Hydroxymethyl-6-methyl-ergolin) aus Lysergol (9,10-Didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-ergolin) durch Hydrierung in der Anwesenheit eines Lösungsmittels und eines auf einen Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators. Für das erfindungsgemässe Verfahren ist es kennzeichnend, dass man Lysergol in der Anwesenheit eines oder mehrerer aprotischen, tertiäres (tertiäre) Stickstoffatom(e) enthaltenden Lösungsmittel(s)

und eines auf Aktivkohle aufgetragenen Palladiumkatalysators hydriert, und dann das so erhaltene Produkt aus dem Reaktionsgemisch in einer an sich bekannten Weise ausgewinnt.

Erfindungsgemäss verfährt man vorteilhaft so, dass man Lysergol in einem oder mehreren aprotischen, tertiären (tertiäre) Stickstoffatom(e) enthaltenden Lösungsmittel(n) löst, den Katalysator zugeibt, und mit Wasserstoffgas unter Atmosphärendruck oder unter einem kleinen Überdruck bis zur völligen Sättigung hydriert. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder deren Gemisch.

Als Katalysator wird ein Katalysator, enthaltend 5 bis 10% Palladium auf Aktivkohle-Träger angewandt; diesem Zwecke ist irgendein, im Handelsverkehr erhältlicher, allgemein verwendeter Katalysator geeignet.

Die Hydrierung wird zweckmässigerweise bei einer erhöhten Temperatur, vorzuziehender bei einer Temperatur zwischen 40°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches ausgeführt. Gemäss unseren Erfahrungen liegt die günstigste Temperatur bei 60°C.

Die Hydrierung kann unter Atmosphärendruck durchgeführt werden, es ist aber zweckmässig, besonders in industriellen Massstäben, einen Druck von 2 bis 5 bar anzuwenden, um die Reaktionsdauer zu verkürzen und dadurch die Produktionskapazität zu erhöhen.

Die Beendigung der Reaktion kann durch eine geeignete analytische Prüfung, z.B. chromatographisch kontrolliert werden. Die Reaktion dauert üblicherweise 3 bis 4 Stunden.

Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator ausfiltriert, das Produkt wird aus dem Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser auskristallisiert und isoliert.

Die wesentlichen Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens können wie folgt zusammengefasst werden.

1. Die Selektivität der Hydrierungsreaktion wird deutlich verbessert, wobei die Nebenreaktionen zurückgedrängt werden. Dadurch wird die Ausbeute wesentlich erhöht und der Reinheitszustand des so erhaltenen Produktes ist wesentlich besser als der in der Literatur beschriebenen Verfahren.

2. Die Konzentration der zu hydrierenden Substanz wird um eine Grössenordnung erhöht, wodurch das erfindungsgemässe Verfahren der industriellen Verwirklichung sehr geeignet ist.

3. Die benötigte Menge des Katalysators wird um zwei Grössenordnungen vermindert, wodurch das Verfahren sowohl aus technischem als auch aus ökonomischem Gesichtspunkt sehr günstig ist.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird im folgenden durch nicht beschränkende Ausführungsbeispiele erläutert.

Beispiel 1

0,3 g auf Aktivkohle als Träger aufgetragener, 10% Palladium enthaltender Katalysator wird einer

Lösung von 13 g (0,0511 Mol) Lysergol in einem Gemisch von 300 ml N,N-Dimethylformamid und 30 ml Pyridin zugegeben und das Gemisch wird bei 60°C unter Atmosphärendruck hydriert. Die Hydrierung wird bis zum Verschwinden der letzten Spuren der Ausgangssubstanz fortgesetzt (was chromatographisch kontrolliert wird). Die Hydrierung dauert etwa 4 Stunden.

Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator ausfiltriert und 3000 ml Wasser werden dem Filtrat zugegeben, danach wird das Gemisch zu 20°C gekühlt und 1 Stunde lang gerührt. Das Produkt wird filtriert und getrocknet. So erhält man 12,5 g Dihydrolysergol (0,0488 Mol; 95,4% Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 288°C (Zersetzung) und mit einem spezifischen Drehvermögen von -95° ($c = 0,5$, Pyridin).

Beispiel 2

0,2 g auf Aktivkohle Träger aufgetragener, 10% Palladium enthaltender Katalysator wird einer Lösung von 13 g (0,0511 Mol) Lysergol in einem Gemisch von 125 ml N,N-Dimethylformamid und 5 ml Pyridin zugegeben und das Gemisch wird bei 60°C Temperatur unter einem Druck von 5 bar hydriert. Die Hydrierung dauert etwa 3 Stunden (was chromatographisch kontrolliert wird).

Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator ausfiltriert und 2000 ml Wasser werden dem Filtrat zugegeben, danach wird das Filtrat zu 5°C gekühlt und 2 Stunden lang gerührt. Das Produkt wird ausfiltriert und getrocknet. So erhält man 12,9 g Dihydrolysergol (0,0503 Mol; 98,5% Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 288°C (Zersetzung) und mit einem spezifischen Drehvermögen von -95° ($c = 0,5$, Pyridin).

Patentansprüche

1. Stereoselektives Verfahren zur Herstellung von Dihydrolysergol aus Lysergol durch Hydrierung in der Anwesenheit eines Lösungsmittels und eines auf einen Träger aufgetragenen Palladiumkatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man Lysergol in der Anwesenheit eines oder mehrerer aprotischen, tertiären (tertiäre) Stickstoffatom(e) enthaltenden Lösungsmittel(s) und eines auf Aktivkohle aufgetragenen Palladiumkatalysators hydriert und dann das erhaltene Dihydrolysergol aus dem Reaktionsgemisch gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder deren Gemisch als Lösungsmittel verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei einer erhöhten Temperatur, zweckmässigerweise bei einer Temperatur zwischen 40°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches ausführt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung unter einem Druck von 1 bis 5 bar ausführt.