



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1601 88

Int.Cl.³

3(51) C 07 H 15/26

C 07 D 457/02

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 H/ 2114 69

(22) 08.03.79

(44) 11.05.83

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN;DD;

(72) SEIFERT, KARLHEINZ,DR. DIPL.-CHEM.;JOHNE, SIEGFRIED,PROF. DR. DIPL.-CHEM.;DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW DER DDR, INSTITUT FUER BIOCHEMIE DER PFLANZEN, BFS, 4010 HALLE/SAALE,
WEINBERG 3, PSF 250

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ERGOLINGLYKOSIDEN UND ERGOLINZUCKERORTHOESTERN

(57) Die Erfindung ist für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung. Ziel ist es, durch partialsynthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Ergolinglykoside und Ergolinzuckerorthoester zu synthetisieren. Erfindungsgemäß erfolgt die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, meist 1,2-Dichlorethan oder THF, in Gegenwart einer unlöslichen Silberverbindung auf einem festen Träger, vorzugsweise Fétizon-Reagens (Ag_2CO_3 auf Celite), unter Erwärmen. Entacetylierung mit Natriummethylatlösung bei Raumtemperatur liefert Verbindungen der allgemeinen Formel III, wobei in den Formeln R^1 für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl, R^2 für einen Zuckerrest, dessen Hydroxylgruppen acetyliert sind, und R^3 für einen Zuckerrest mit freien Hydroxylgruppen steht. Formeln I bis III

211469

Verfahren zur Herstellung von Ergolinglykosiden
und Ergolinzuckerorthoestern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergolinglykosiden und Ergolinzuckerorthoestern der allgemeinen Formel III.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Zahlreiche Ergotalkaloide wurden zu unentbehrlichen Arzneistoffen der modernen Medizin. Trotz der Vielzahl therapeutischer Einsatzmöglichkeiten für diese Verbindungen wird die weitere partialsynthetische Derivatisierung des Ergolins angestrebt, um eine Verbesserung bereits bekannter Therapiemöglichkeiten (z.B. Depotwirkung) bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Einführung von Zuckerkomponenten in Ergolinderivate sehr interessant.

Die Erfindung ist für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bisher ist über Zuckerderivate von Verbindungen mit Ergolinstruktur sehr wenig bekannt. Aus Rattengalle konnten Metabolite von Ergometrin und Lysergsäurediethylamid isoliert werden, bei denen es sich wahrscheinlich um die Glucuronide

der in 12-Stellung hydroxylierten Verbindungen handelt (M.B. SLAYTOR und S.E. WRIGHT, J. med. pharmac. Chem. 5, 483 (1962)). Aus Kulturen des Mutterkornpilzes wurde Elymoclavin-O- β -D-fructosid gewonnen (H.G. FLOSS, H. GÜNTHER, U. MOTHE und I. BECKER, Z. Naturforschg. 22b, 399 (1967)), das nach neueren Untersuchungen eine prolactinhemmende Wirkung zeigt (J.M. CASSADY, G.S. LI, E.B. SPITZNER und H.G. FLOSS, J. med. Chemistry 17, 300 (1974)).

Die Darstellung von Glykosiden kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. Bei der Synthese nach Koenigs-Knorr wird der Alkohol mit einem acetylierten Halogenzucker in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer unlöslichen Silberverbindung (meist Ag_2O oder Ag_2CO_3) bei Raumtemperatur umgesetzt (W. KOENIGS und E. KNORR, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 957 (1901)). Zur Synthese von Steroidglykosiden wird häufig Benzen als Lösungsmittel verwendet und das bei der Reaktion entstehende Wasser azeotrop abdestilliert (C. MEYSTRE und K. MIESCHER, Helv. Chim. Acta 27, 231 (1944)). Der Alkohol kann auch mit der acetylierten Halogenose in Gegenwart des Silbersalzes einer Hydroxycarbonsäure (vorzugsweise der 4-Hydroxyvaleriansäure) in Diethylether als Lösungsmittel umgesetzt werden (G. WULFF, G. RÖHLE und W. KRÜGER, Angew. Chem. 82, 480 (1970)).

Die Darstellung von Cardenolid- und Bufadienolidglykosiden gelingt mit Hilfe von Fétizon-Reagens (Ag_2CO_3 auf Celite) in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel (J. HARTENSTEIN und G. SATZINGER, Liebigs Ann. Chem. 1763 (1974)).

Die Entacetylierung kann sowohl durch Basen als auch durch Säuren erfolgen. Als günstig erweist sich in vielen Fällen die Abspaltung der Acetylgruppen mit Natriummethylat (G. ZEMPLÉN, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 1258 (1926)).

Synthesen von Ergolinglykosiden und Ergolinzuckerorthoestern sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, durch partialsynthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. die Erschließung neuer Indikationen zu erreichen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Ergolinglykoside und Ergolinzuckerorthoester zu synthetisieren.

Erfindungsgemäß werden acetylierte Halogenzucker mit Verbindungen der allgemeinen Formel I zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt. Obwohl die Glykosidierung unter Koenigs-Knorr-Bedingungen nicht gelingt, wurde überraschenderweise gefunden, daß die gewünschte Umsetzung in Anwesenheit einer unlöslichen Silberverbindung, insbesondere Ag_2O oder Ag_2CO_3 , auf einem festen Träger erfolgreich durchgeführt werden kann. In den Formeln I und II steht R^1 für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl und R^2 für einen Zuckerrest, dessen Hydroxylgruppen acetyliert sind, beispielsweise 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -L-arabinopyranosyl, 2,3,4-Tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosyl, 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl. Die Umsetzung erfolgt in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise in 1,2-Dichlorethan oder Tetrahydrofuran (THF). Es wird unter Erwärmen, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, gearbeitet, wobei das Reaktionsgemisch zweckmäßigerweise ständig gut durchmischt wird, z.B. durch Rühren. Als unlösliche Silberverbindung auf festem Träger wird vorzugsweise Fétizon-Reagens (Ag_2CO_3 auf Celite) eingesetzt.

Wenn sich in 2-Stellung des acetylierten Halogenzuckers eine axiale Acetylgruppe befindet, ist bei der Reaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel I die Bildung von Orthoestern begünstigt. Tatsächlich liefert beispielsweise die Umsetzung von 9,10-Dihydrolysergol mit α -Acetobrommannopyranose D-6-Methyl-8-(3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-mannopyranose-

1,2-orthoacetat-methyl)-ergolin-I.

Entacetylierung ergibt Verbindungen der allgemeinen Formel III, wobei R^1 Wasserstoff, Alkyl oder Acyl und R^3 einen Zuckerrest mit freien Hydroxylgruppen symbolisiert, beispielsweise α -L-Arabinopyranosyl, β -D-Xylopyranosyl, β -D-Glucopyranosyl, β -D-Galaktopyranosyl und β -D-Mannopyranose-1,2-orthoacetyl. Die Entacetylierung erfolgt vorzugsweise mit Natriummethylat bei Raumtemperatur.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen zeigen im Tierversuch eine starke Depotwirkung. Sie besitzen außerdem prolactinhemmende und vasokonstriktori-sche Eigenschaften.

Ausführungsbeispiel:

Herstellung von D-6-Methyl-8-(α -L-arabinopyranosyloxymethyl)-ergolin-I

1,2 g (4,7 mMol) 9,10-Dihydrolysergol werden in 200 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert und mit 8,0 g (14,0 mMol Ag_2CO_3) Silbercarbonat auf Celite versetzt. 30 ml 1,2-Dichlorethan werden abdestilliert, und anschließend werden 2,0 g (5,9 mMol) 2,3,4-Tri-O-acetyl- β -L-arabinopyranosylbromid in 80 ml 1,2-Dichlorethan unter Rühren bei Rückflußbedingungen zuge-tropft. Es wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Filtration und Einengen im Vakuum liefert Säulenchromatographie an Sephadex-LH-20 unter Verwendung von n-Hexan/Chloroform 3:2 als Elutionsmittel 954 mg (37 %) D-6-Methyl-8-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-arabinopyranosyloxymethyl)-ergolin-I. Mit 0,5 n Natrium-methylatlösung wird 5 Minuten lang bei Raumtemperatur ent-acetyliert. Neutralisiert wird mit Essigsäure, anschließend zur Trockne eingeengt und an einer Kieselgel-60-Säule chroma-tographiert. Eluiert wird mit Chloroform, dem in steigendem Maße Methanol zugesetzt wird. Es fallen 214 mg (30 %) D-6-Methyl-8-(α -L-arabinopyranosyloxymethyl)-ergolin-I an, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Fp: 262-267 °C (Zersetzung); $[\alpha]_D^{23} = -60,2^\circ$ (c = 0,29; Pyridin);
MS (m/e): 388 (M^+), 255, 239, 225, 223, 197, 182, 167, 154, 144.

Auf analoge Weise werden beispielsweise folgende Verbindungen erhalten:

D-6-Methyl-8-(β -D-xylopyranosyloxymethyl)-ergolin-I.

Fp: 244-248 °C (Zersetzung); $[\alpha]_D^{23} = -100,0^\circ$ (c = 0,18; Pyridin); MS (m/e): 388 (M^+), 255, 239, 225, 223, 197, 182, 167, 154, 144.

D-6-Methyl-8-(β -D-glucopyranosyloxymethyl)-ergolin-I.

Fp: 281-284 °C (Zersetzung); $[\alpha]_D^{23} = -80,6^\circ$ (c = 0,25; Pyridin); MS (m/e): 418 (M^+), 256, 239, 225, 223, 197, 182, 167, 154, 144.

D-6-Methyl-8-(β -D-galaktopyranosyloxymethyl)-ergolin-I.

Fp: 178-181 °C (Zersetzung); $[\alpha]_D^{23} = -59,7^\circ$ (c = 0,09; Pyridin); MS (m/e): 418 (M^+), 256, 239, 225, 223, 197, 182, 167, 154, 144.

D-6-Methyl-8-(β -D-mannopyranose-1,2-orthoaceta-methyl)-ergolin-I.

Fp: 219-222 °C (Zersetzung); $[\alpha]_D^{23} = -28,6^\circ$ (c = 0,16; Pyridin); MS (m/e): 460 (M^+), 442, 418, 400, 298, 284, 256, 223, 219, 197, 182, 167, 154, 144.

211469

6
7Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Ergolinglykosiden und Ergolinzuckerorthoestern, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit acetylierten Halogenzuckern zu Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt werden, die zu Verbindungen der allgemeinen Formel III entacetyliert werden, wobei in den Formeln R^1 für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl, R^2 für einen Zuckerrest, dessen Hydroxylgruppen acetyliert sind, und R^3 für einen Zuckerrest mit freien Hydroxylgruppen steht.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung zu Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, beispielsweise 1,2-Dichlorethan oder Tetrahydrofuran, in Anwesenheit einer unlöslichen Silberverbindung auf einem festen Träger, vorzugsweise in Gegenwart von Fétizon-Reagens (Ag_2CO_3 auf Celite), durchgeführt und anschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel III entacetyliert wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umsetzung zu Verbindungen der allgemeinen Formel II unter Erwärmen, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, gearbeitet wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Entacetylierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel III mittels Natriummethylat bei Raumtemperatur vorgenommen wird.

Hierzu 1 Seiten Formeln

