DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 142713

Wirtschaftspatent
Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int.Cl.[3]	
(11)	142 713	(44)	09.07.80	3(51)	C 07 D 457/02
(21)	WP C 07 D / 212 043	(22)	05.04.79		
(31)	22011 A/78	(32)	05.04.78	(33)	IT

(71) siehe (72)

(72) Mora, Enrico C., IT

(73) siehe (72)

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von Lysergol-Derivaten

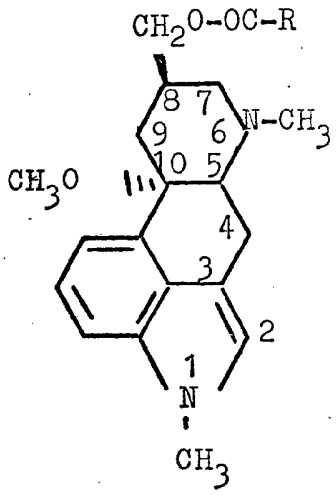
(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Lysergol-Derivaten mit der allgemeinen Formel beschrieben. Gemäß diesem Verfahren wird als Ausgangsmaterial direkt Lysergol verwendet, und nach der Methylierung an der 1-Stellung des entsprechenden 10-alpha-Methoxy-lumilysergols wird die methylierte Verbindung mit einer Carbonsäure R-COOH direkt verestert, wobei die Säure aus der Gruppe aliphatische, zykloaliphatische, aromatische und heterozyklische Carbonsäuren mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ausgewählt wird. - Formel -

16 Seiten

16.8.1979
WP C 07 D/212 043
(55 328/11)

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von Lysergol-Derivaten, insbesondere von 1-Methyl-10-methoxy-lumilysergol-Derivaten mit der folgenden allgemeinen Formel (I):



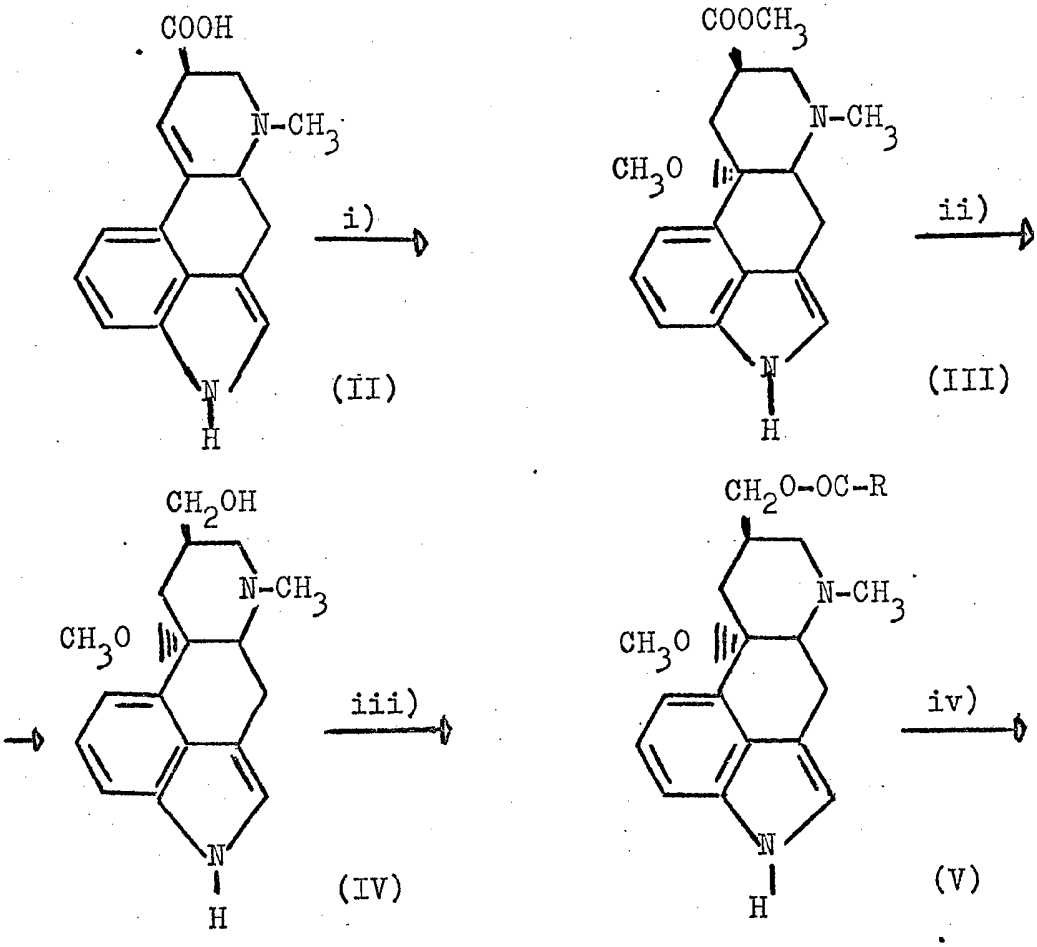
(I)

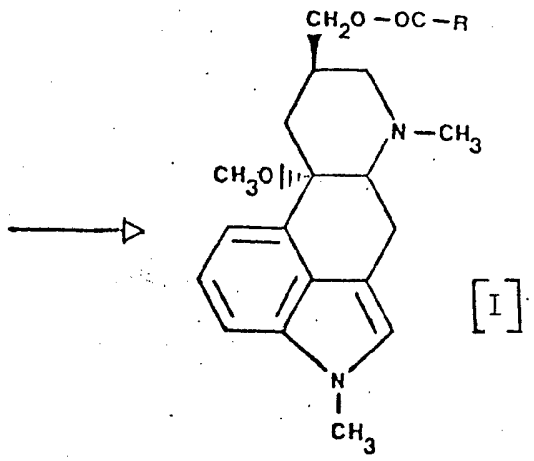
worin R ein Rest einer organischen Cärbonsäure aus der Gruppe aliphatische, zykloaliphatische, aromatische und heterozyklische Carbonsäuren mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, und die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sein kann.

Die durch die Formel (I) dargestellten Verbindungen zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften, etwa eine bemerkenswerte adrenolytische und antiserotoninische Aktivität.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die vorstehenden Derivate werden nach dem Stand der Technik hergestellt, indem man von dem im Handel erhältlichen Lysergsäure-Monohydrat ausgeht und die folgende Reaktionsfolge durchführt:





[I]

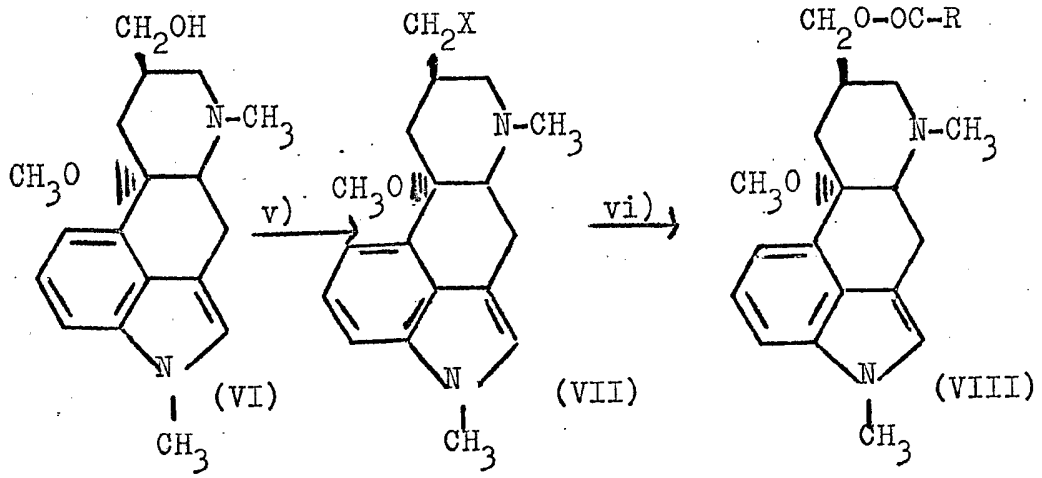
Nach der Stufe (i) wird Lysergsäure (II) zu dem entsprechenden 10-Methyläther-methylester (III) durch Bestrahlung einer Lösung der Verbindung (II) in Methanol mit einem Gehalt von konzentrierter H_2SO_4 mit UV-Licht umgesetzt.

Danach wird 10-Methoxy-lumilysergol (IV) durch Reduktion des Esters (III) mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran erhalten.

Der Alkohol (IV) wird durch Behandlung mit einem Carbonsäurederivat R - COX, beispielsweise Acylchloriden (X = Cl) oder den entsprechenden Anhydriden (X = O-OC-R), in Gegenwart einer tertiären Base, etwa Pyridin und Triäthylamin verestert. Danach werden die so erhaltenen Ester (V) in 1-Stellung mit Methyljodid in flüssigem Ammoniak und in Gegenwart von $NaNH_2$ oder KNH_2 alkyliert, wobei die gewünschte Verbindung (I) erhalten wird. (Die 1-Methylierung ist ferner auch vor der Veresterungsstufe (iii) möglich).

Die vorstehend beschriebene Reaktionsfolge ist in der BE-PS 633430, FR-PS 2084678 und in der US-PS 3228943 beschrieben.

Das allgemeine Reaktionsschema bezüglich der Stufe (iii) kann gemäß der FR-PS durch ein alternatives Veresterungsverfahren modifiziert werden, wie durch die folgende Reaktionsgleichung verdeutlicht wird:



Eine solche Modifizierung ist notwendig, wenn R ein Furan- oder Pyrrolring ist, der wie allgemein bekannt ist, in Gegenwart eines üblichen Chlorierungsmittels, beispielsweise Thionylchlorid und Phosphoroxychlorid nicht stabil ist. Da es unmöglich ist, die Säure RCOOH zu den entsprechenden Halogeniden RCOX (X=Cl) umzusetzen, werden in diesem Falle die Alkohole (VI) durch Behandlung mit Tosylchlorid in Pyridin und in Gegenwart von Pyridinhydrochlorid (Stufe v) zu den Alkylchloriden (VII) umgesetzt.

Die Verbindungen (VII) werden mit den Metallsalzen $RCOO^-M^+$ der geeigneten Carbonsäuren umgesetzt, wobei die Verbindungen (VIII) (Stufe vi) erhalten werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines wirksamen und vereinfachten Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei das Verfahren auch bezüglich

der Bedeutung der Substituenten R allgemeine Anwendung findet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Ausgangsmaterial für die Synthese von Lysergolderivaten aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden 1-Methyl-10-methoxy-lumilysergol-Derivate mit der allgemeinen Formel (I) worin R die bereits vorstehend definierte Bedeutung besitzt, in der Weise hergestellt, daß man

a) Lysergol (IX) zu 10-alpha-Methoxy-lumilysergol (X) durch Bestrahlung einer Lösung von Lysergol umsetzt,

b) die Verbindung (X) am Indol-Stickstoffatom zu dem 1-Methyl-Derivat mit Hilfe eines Methylierungsmittels methyliert,

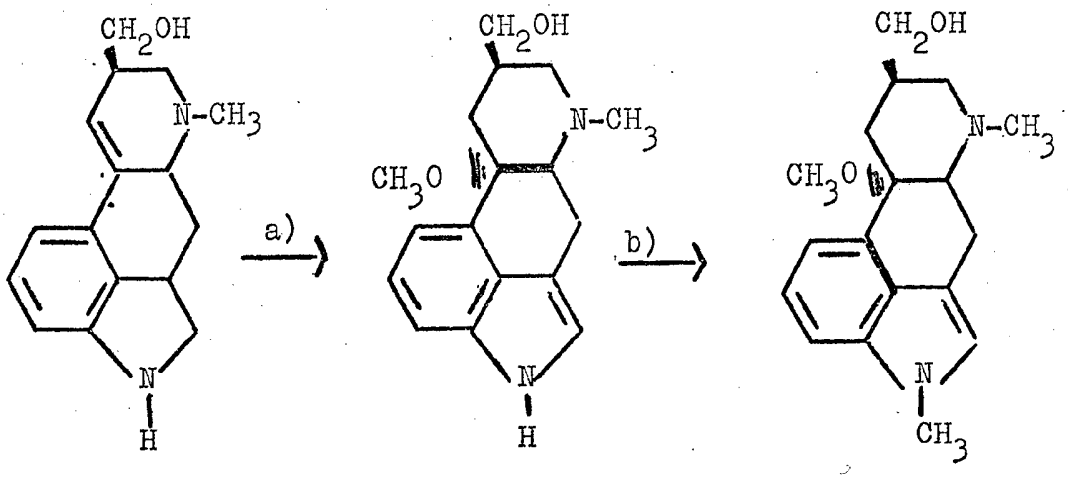
c) den Alkohol (XI) mit einer Carbonsäure R-COOH in einem molaren Überschuß bezüglich des Alkohols umsetzt, wobei R die vorstehend definierte Bedeutung besitzt.

Das Ausgangsmaterial der erfindungsgemäßen Synthesereaktion ist Lysergol, das ein Naturprodukt ist, und das durch Extraktion von Samen von einigen Ipomoeaarten leicht erhalten werden kann.

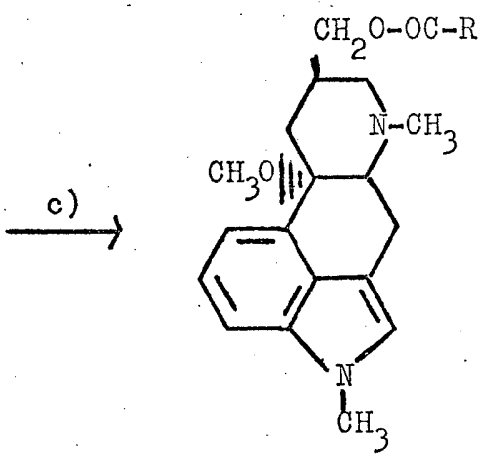
Die Verwendung eines solchen Rohmaterials hat einige wesentliche Vorteile gegenüber der Verwendung von Lysergsäure, da Lysergol keiner Isomerisierung an der C-8-Stellung unterliegt und schon die chemische Funktion für die Veresterung besitzt.

16.8.1979
WP C 07 D/212 043
(55 328/11)

Das Reaktionsschema des erfindungsgemäßen Verfahrens läßt sich wie folgt darstellen:



(IX) (X) (XI)



(I)

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird das Lysergol (IX) in Methanol mit einem Gehalt von konzentrierter Schwefelsäure (5 bis 20 Vol.% H_2SO_4) aufgelöst und mit Hilfe einer UV-Lampe, etwa einer Quecksilberentladungslampe oder einer ähnlichen Lampe bestrahlt.

Die Reaktion wird in Inertgasatmosphäre und bei einer Temperatur zwischen 10°C und 50°C durchgeführt. Das 10-alpha-Methoxy-lumilysergol (X) wird nach üblicher Aufbereitung der Reaktionsmischung mit guten Ausbeuten isoliert.

In der Stufe (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Methylierung an dem Indol-Stickstoffatom durch Behandlung der Lösung der Verbindung (X) in Dimethylsulfoxid mit Methyljodid, in Gegenwart eines feingemahlenen Alkalihydroxids bei einer Temperatur zwischen 10 und 40°C.

Am Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, und das 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol (XI) wird mit Hilfe von geeigneten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Chloroform extrahiert. Danach wird in der Stufe (c) der Alkohol (XI) in Tetrahydrofuran aufgelöst, und die resultierende Lösung wird mit der Carbonsäure in einer Menge von 2 bis 4 Mol pro Mol des Alkohols (XI) zusammen mit einem leichten Überschuß an Dicyclohexylcarbodiimid als Kondensationsmittel versetzt.

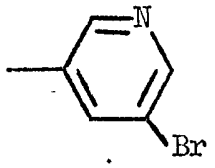
Die Reaktion wird bei einer Temperatur zwischen 20 und 40°C durchgeführt. Am Ende der Veresterung wird der Dicyclohexylharnstoff durch Filtration abgetrennt; der Überschuß an nicht umgesetzter Säure R-COOH wird zurückgewonnen und das Reaktionsprodukt (I) wird durch Verdampfung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhalten.

Die Veresterungsmethode des erfindungsgemäßen Verfahrens ermöglicht die unmittelbare Verwendung der Carbonsäuren, ohne daß sie zu funktionellen Derivaten, etwa den entsprechenden Säurechloriden, Säureanhydriden und Metallsalzen vorher umgesetzt werden müssen, so daß auf diese Weise die Probleme und die Nachteile des Standes der Technik vermieden werden.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert:

Beispiel 1
1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol-8(5'-brom)-nikotinat:

(I) R = 

a) 10-alpha-Methoxy-lumilysergol (X)

50,35 g Lysergol werden in 1500 ml einer Mischung von CH_3OH/H_2SO_4 (40 Volumenteile auf 7,5 Volumenteile) aufgelöst, wobei die Mischung gegebenenfalls auf 35 bis 40 °C erhitzt wird.

Die Lösung wird in ein geeignetes Reaktionsgefäß für photochemische Reaktionen eingebracht und in einer Inertgasatmosphäre gehalten. Die Bestrahlung wird bei einer Temperatur von 20 bis 40 °C durchgeführt. Als Lichtquelle dient eine Phillips-Lampe HPLR-N mit 250W. Der Reaktionsablauf wird durch Dünnschichtchromatographie (TLC) kontrolliert, wobei Silikagel GF_{254} als Absorptionsmittel, die Mischung $CH_3OH/CHCl_3/NH_4OH$=20/80/0,2 als Eluiermittel und das Van Urk-Reagenz (Stahl Nr. 73) und UV-Licht (λ =254 nm) als Entwicklungs-

mittel verwendet wird.

Am Ende der Reaktion gießt man den Inhalt des Reaktionsgefässes in 6 Liter Eiswasser, macht die Mischung mit NH_4OH (650 ml) alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Chloroform. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck und bei 30 bis 35°C zu einem Rückstand konzentriert.

Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 45 g 10-alpha-Methoxy-1umilysergol mit einem Schmelzpunkt von 183-185°C (Ausbeute = 80%) erhalten werden.

b) 1-Methyl-10-alpha-methoxy-1umilysergol (XI)

30,5 g trockenes, feingemahlenes KOH und 250 ml Dimethylsulfoxid werden in ein Reaktionsgefäß eingeführt, das mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und Kühlvorrichtungen ausgestattet ist.

Die Mischung wird zehn Minuten lang gerührt, und danach werden 39 g 10-alpha-Methoxy-1umilysergol (X) zugesetzt. Das Rühren wird 45 Minuten lang bei 15 bis 20°C fortgesetzt, und danach werden 9,8 ml CH_3J tropfenweise hinzugefügt, wobei die Temperatur bei 25 bis 35°C kontrolliert wird. Nachdem die Zugabe vollendet ist, wird die Reaktionsmischung etwa 45 Minuten lang gerührt, wobei der Reaktionsablauf mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter den gleichen Bedingungen wie in der Stufe (a) überwacht wird.

Der Inhalt des Reaktionsgefässes wird in Eiswasser gegossen, der Niederschlag wird abfiltriert und die Filtrationsflüssigkeiten werden durch nachfolgende Extraktionen mit $CHCl_3$ erschöpfend extrahiert.

Die vereinigten organischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 30°C zu einem Rückstand konzentriert. Der rohe Rückstand wird mit dem Niederschlag aus dem Wasser vereinigt und aus Aceton umkristallisiert. Es wurden 28 bis 30 g (Ausbeute = etwa 70%) 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol mit einem Schmelzpunkt von 213-216°C erhalten.

c) 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol-8 (5'-brom)-nikotinat

Eine Lösung aus 79,4 g 5-Brom-nikotinsäure, 27,05g 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol (XI) und 900 ml Tetrahydrofuran wird in einem Reaktionsgefäß hergestellt, das mit einem Thermometer, einem Rührer und einem Kühler ausgestattet ist. Danach werden 20,62 g Dicyclohexylcarbodiimid hinzugesetzt, wobei die Temperatur bei etwa 30°C gehalten wird.

Die Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie unter den gleichen Bedingungen wie vorstehend beschrieben überwacht.

Man kühlt die Mischung auf 0°C ab, trennt den abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff durch Filtration ab und konzentriert das Filtrat unter reduziertem Druck bei 35°C zu einem Rückstand.

Der Rückstand wird mit 800 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, und die Mischung wird unter Rühren mit einer gesättigten wässrigen Lösung von $NaHCO_3$ behandelt, um die nicht umgesetzte 5-Brom-nikotinsäure zurückzugewinnen.

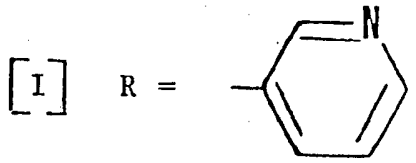
Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 30°C zur Trockene konzentriert.

Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert.

Es werden 40 g (Ausbeute = etwa 90%) Brom-nikotinsäureester von 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol mit einem Schmelzpunkt von 135-136°C erhalten. Die alkalische wässrige Phase wird mit HCl auf pH 3 angesäuert, und die nicht umgesetzte Bromnikotinsäure wird durch Filtration zurückgewonnen (Rückgewinnungsausbeute = etwa 75%).

Beispiel 2

1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol-8-nikotinat



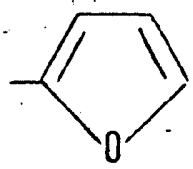
Das Ausgangsmaterial 1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol wird wie im Beispiel 1 durch die Stufen (a) und (b) hergestellt. Die Veresterungsreaktion erfolgt unter den gleichen experimentellen Bedingungen wie in der Stufe (c), jedoch unter Verwendung von 48,3g Nikotinsäure, 27,04 g der Verbindung (XI), 750 ml Tetrahydrofuran und 20,62 g Dicyclohexylcarbodiimid.

Am Ende des Verfahrens werden 32 g (Ausbeute = 88%) des reinen Esters mit einem Schmelzpunkt von 124-126°C erhalten.

Die Rückgewinnungsausbeute der nicht umgesetzten Nikotinsäure beträgt etwa 73%.

Beispiel 3

1-Methyl-10-alpha-methoxy-lumilysergol-8-(2'-furan)-carboxylat

[I] R = 

Auch in diesem Falle wird der gewünschte Ester gemäß den Verfahrensbedingungen des Beispiels 1 hergestellt.

Hierbei erfolgt die Veresterungsreaktion unter Verwendung von 13,5 g der Verbindung (XI), 10,3 g Dicyclohexylcarbodiimid, 250 ml THF und 20,34 g Furan-2-carbonsäure. Am Ende werden 16 g (Ausbeute = 90%) des Esters mit einem Schmelzpunkt von 142-144°C erhalten.

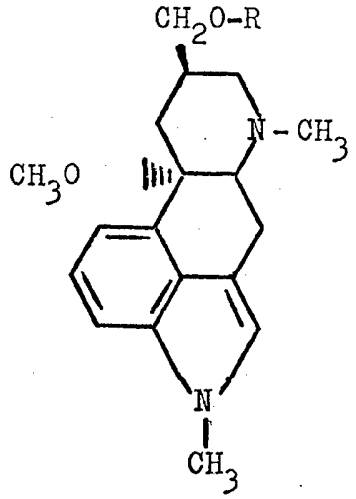
Die Rückgewinnungsausbeute der nicht umgesetzten Furan-2-carbonsäure beträgt etwa 40%.

Berlin, den 16.8.1979
WP C 07 D/212 043
(55 328/11)

Verfahren zur Herstellung von Lysergolderivaten

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Lysergolderivaten mit der folgenden allgemeinen Formel:

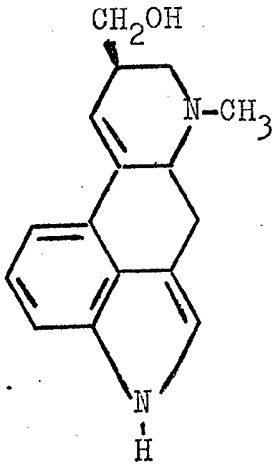


(I)

worin R der Rest einer organischen Carbonsäure aus der Gruppe aliphatische, zykloaliphatische, aromatische und heterozyklische Carbonsäuren mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert sein kann, gekennzeichnet dadurch, daß man

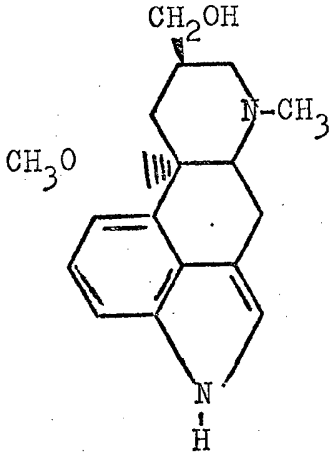
a) Lysergol mit der Formel

16.8.1979
WP C 07 D/212 043
(55 328/11)



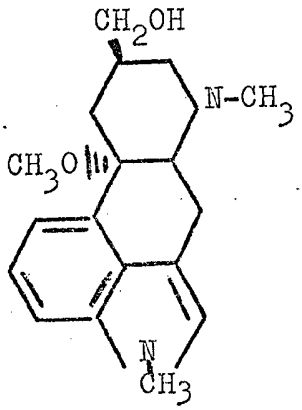
(IX)

zu 10-alpha-Methoxy-lumilysergol mit der Formel



(X)

durch Bestrahlung mit UV-Strahlen umsetzt,
b) die Verbindung (X) am Indol-Stickstoffatom mit Hilfe eines Methylierungsmittels methyliert, wobei das 1-Methylderivat mit der Formel



(XI)

erhalten wird,

c) den Alkohol (XI) mit einer Carbonsäure der Formel R-COOH, wobei R die vorstehend definierte Bedeutung besitzt, im molaren Überschuß bezüglich des Alkohols umsetzt, wobei das Derivat der Formel (I) erhalten wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die photochemische Reaktion an einer Lösung von Lysergol in einer Mischung von Methanol und Schwefelsäure (mit einem Gehalt von 5 bis 20 Vol.% H_2SO_4) in einer Inertgasatmosphäre unter Verwendung einer Quecksilberentladungs-UV-Lampe oder einer ähnlichen Lampe bei einer Temperatur zwischen 10 und 50°C erfolgt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Methylierungsreaktion an der 1-Stellung des 10-alpha-Methoxylumilysergols in Gegenwart von trockenen, feingemahlenen Alkalihydroxiden, Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel und bei einer Temperatur zwischen 10 und 40°C mit Methyljodid erfolgt.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Veresterungsreaktion des 1-Methyl-10-alphamethoxylumilysergols in Tetrahydrofuran unter Verwendung eines zwei bis vierfachen Carbonsäureüberschusses, bezüglich der stöchiometrischen Menge und in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid als Kondensationsmittel erfolgt.