



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

646 707

21 Gesuchsnummer: 895/81

22 Anmeldungsdatum: 11.02.1981

30 Priorität(en): 03.03.1980 HU RI 697

24 Patent erteilt: 14.12.1984

45 Patentschrift veröffentlicht: 14.12.1984

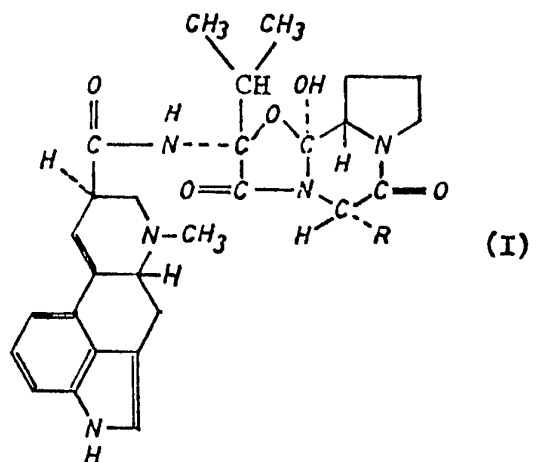
73 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X (HU)

72 Erfinder:
Terdy, Laszlo, Budapest III (HU)
Kiss, Janos, Budapest XVII (HU)
Trompler, Arpad, Budapest XIV (HU)
Zambo, Istvan, Budapest (HU)
Földesi, Zsuzsanna (-Szasz), Budapest XII (HU)
Dancsi, Lajos, Budapest XII (HU)
Kassai, Anna (-Cziger), Budapest XVIII (HU)
Gazdag, Maria, Dr., Budapest XI (HU)

74 Vertreter:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

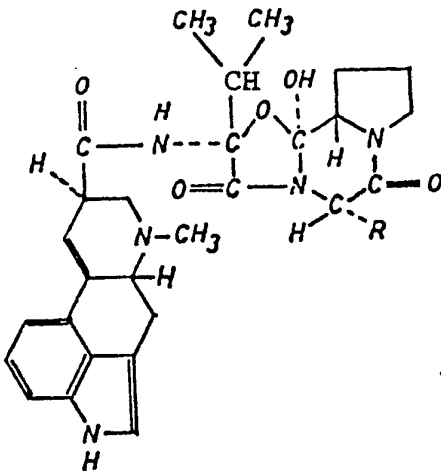
54 Verfahren zur Herstellung von Ergot-Alkaloiden.

57 Ergot-Alkaloide der Formel I werden durch Epimerisierung der entsprechenden C-8-Epimeren hergestellt. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von Säure, einem organischen Lösungsmittel und Wasser. Die Verbindungen der Formel I fallen als Salze an.



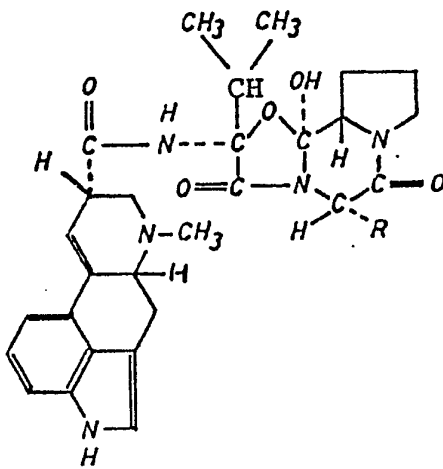
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Ergot-Alkaloiden der Formel I



(I),

worin R für Isopropyl-, sec.-Butyl- oder Isobutyl-Gruppe steht, oder ihren Salzen oder Gemischen dieser Verbindungen oder ihrer Salze, durch in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln und Säure vorgenommene Epimerisierung von Ergot-Alkaloiden der Formel II



(II),

worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist, dadurch gekennzeichnet, dass man das Ausgangsalkaloid der Formel II in Gegenwart von Wasser und organischen Lösungsmitteln

a) mit Phosphorsäure oder einem Gemisch aus Dihydrogenphosphat oder Tartrat oder Weinsäure und einer weiteren Säure behandelt und das Reaktionsgemisch bei einem pH-Wert von 1,8-4 bis zum Ablauf der Epimerisation stehen lässt und die in Form ihrer Salze ausgefallenen Verbindungen der Formel I abtrennt und gewünschtenfalls aus den erhaltenen Salzen die Basen der Formel I freisetzt, oder

b) mit Phosphorsäure oder Weinsäure behandelt, das Reaktionsgemisch auf einen pH-Wert von 1,8-3,5 einstellt und dann bis zum Abscheiden der Hauptmenge der als Salz anfallenden Verbindungen der Formel I stehen lässt, die aus-

gefallenen Salze abtrennt und gewünschtenfalls die Basen der Formel I freisetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsalkaloid ein Gemisch von Verbindungen der Formeln I und II verwendet.

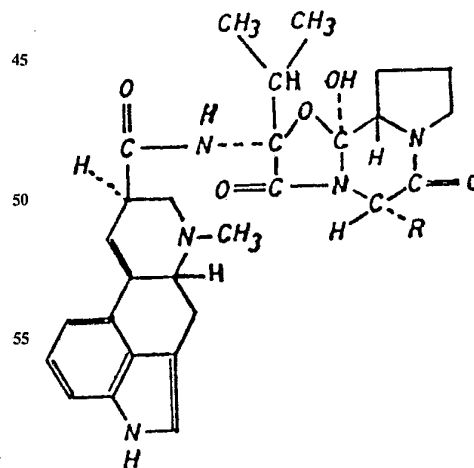
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsalkaloidgemisch verwendet, das zusätzlich Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die bei der Abtrennung der Salze in der Verfahrensvariante b) erhaltene erste Mutterlauge auf einen pH-Wert von 5,5-10, vorzugsweise 5,5-7, einstellt und das ausgefallene Gemisch, das aus als Verunreinigung auch Alkaloide der Formel I enthaltenden Verbindungen der Formel II sowie aus Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden besteht, isoliert und gewünschtenfalls gemäss der Verfahrensvariante a) aufarbeitet.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den pH-Wert bei der Abtrennung der Salze in der Verfahrensvariante b) erhaltenen ersten Mutterlauge auf einen Wert, der grösser ist als der bei der Variante b) eingestellte, zweckmässig auf 1,9-4,0, insbesondere 2,1-4,0, einstellt und die ausgeschiedene, hauptsächlich Ergoxin-Alkaloide enthaltende Fraktion abtrennt, dann den pH-Wert der zweiten Mutterlauge auf 2,5-5,5, vorzugsweise 3,5-5,5, einstellt und die ausgeschiedene, hauptsächlich Ergotamin-Alkaloide enthaltende Fraktion abtrennt, und die aus der dritten Mutterlauge erhaltene, hauptsächlich aus Alkaloiden der Formel II bestehende Fraktion gewünschtenfalls gemäss der Verfahrensvariante a) aufarbeitet.

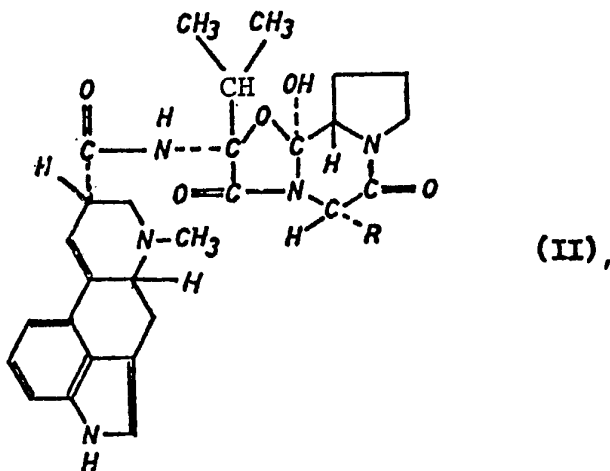
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das Lösungsmittel nach der Säurebehandlung aus dem Reaktionsgemisch teilweise entfernt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergot-Alkaloiden der Formel I



(I),

worin R für Isopropyl-, sec.-Butyl- oder Isobutyl-Gruppe steht, oder ihrer Salze oder ihrer Gemische. Diese Verbindungen werden durch in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln und Säure vorgenommene Epimerisierung von gegebenenfalls auch Ergot-Alkaloide der Formel I enthaltenden Ergot-Alkaloiden der Formel II



worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist, erhalten.

Die Verbindungen der Formel I, d.h. das Ergokornin, das α - und β -Ergokryptin sowie deren mit Ergokristin gebildetes Gemisch (Ergotoxin) werden in erster Linie zum Blutstillen und als Mittel gegen Migräne-Kopfschmerz verwendet.

Die Verbindungen der Formel II sind die wirkungslosen C-8-Epimeren der Verbindungen der Formel I. Diese wirkungslosen Epimeren entstehen bei der Herstellung der Ergot-Alkaloide zusammen mit den wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I). Um die Alkaloidausbeute zu erhöhen, werden bei modernen Herstellungsverfahren die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) epimerisiert und/oder chromatographisch oder durch fraktionierte Kristallisation von den wirksamen Verbindungen abgetrennt.

Bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen häufig in einer Menge von einigen Prozent auch Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide. Unter Ergotamin-Alkaloiden werden hier das Ergotamin, Ergosin und deren C-8-Epimeren, unter Ergoxin-Alkaloiden das Ergonin, Ergoptin, Ergostin und ihre C-8-Epimeren verstanden. Die Ergotamin-Alkaloide müssen ebenfalls von den Ergotoxin-Alkaloiden abgetrennt werden, da nach den Vorschriften des Arzneimittelbuches das Ergotoxin nicht mehr als 0,5% andere Alkaloide und höchstens 2% Gesamtverunreinigungen enthalten darf.

Zielstellung war die Ausarbeitung einer Methode zur Trennung der Ergot-Alkaloide, bei der die Epimerisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie gegebenenfalls deren Abtrennung von den Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden in einem Schritt und einfach ausführbarer Weise vorgenommen werden kann.

Es ist bekannt, dass durch die Einwirkung bestimmter Säuren oder Sulfate die wirkungslosen C-8-Epimeren der Ergot-Alkaloide zu den entsprechenden wirksamen Ergot-Alkaloiden epimerisiert werden können.

F. Kraft [Arch. Pharm. 244 336 (1906)] epimerisierte Ergotinin in einem Gemisch aus Essigsäure und Alkohol mit Natriumsulfat, F.H. Carr die gleiche Verbindung in Alkohol mit Phosphorsäure [J. Chem. Soc. 337 (1907)] und erhielt Ergotoxin.

Gemäss der britischen Patentschrift Nr. 445 325 (1935) kann in wässrigem oder lösungsmittelhaltigem Medium unter Inertgasatmosphäre das Ergometrinin mit Phosphorsäure zu Ergometrin epimerisiert werden.

A. Stoll und E. Burckhard [Zeitschrift Physiol. Chemie 250 1-7 (1937)] epimerisierten in alkoholischer Phosphorsäure Ergokristinin zu Ergokristin. A. Stoll und A. Hofman [Helv. Chim. Acta 26 1570 (1943)] stellten in organischen Lösungs-

mitteln die Tartrate von Alkaloiden her und wiesen nach, dass die das Ergotoxin bildenden drei Alkaloide in Form ihrer Di-p-toluyltartrate durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden können.

5 Zwei Jahre später veröffentlichte A. Stoll [Helv. Chim. Acta 28 1283 (1945)] weitere Beobachtungen über die Salze der Ergotamine. Er stellte Ergotaminphosphat in Alkohol, Ergotaminsulfat in einem Gemisch aus Methanol und Eisessig her.

10 In der ungarischen Patentschrift Nr. 142 095 (1951) ist die Aufarbeitung von aus Alkaloiden der allgemeinen Formel (I) und deren Epimeren der allgemeinen Formel (II) bestehenden Gemischen beschrieben. Zu der mit Aceton bereiteten Lösung des Alkaloidgemisches wird alkoholische Phosphorsäure gegeben, worauf sich die Hauptmenge der Alkaloide der allgemeinen Formel (I) in Form des Phosphates niederschlägt, während die Alkaloide der allgemeinen Formel (II) aus der Mutterlauge gewonnen werden können. Wenn man die Mutterlauge stehen lässt, so fallen innerhalb von zwei

15 Wochen etwa 50% der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) in epimerisierter Form als Alkaloid der allgemeinen Formel (I) aus. Wenn der Mutterlauge als Katalysator etwas Jod zugesetzt wird, so beginnt die Epimerisation schneller, für eine akzeptierbare Ausbeute sind jedoch ebenfalls zwei

20 Wochen erforderlich.

L. Wichlinsky [Acta Poloniae Pharm. 22 (3) 327 (1965)] epimerisierte das Ergotamin in einem Gemisch aus Eisessig und Methanol mit Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Weinsäure zu dem entsprechenden Ergotamin-Salz.

30 In der bekanntgemachten ungarischen Patentanmeldung RI-620 ist ein Verfahren zur Epimerisierung unterschiedlicher Ergotalkaloid-Epimerpaare in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln und Alkalihydrogensulfat oder Ammoniumhydrogensulfat beschrieben.

35 Die bisher bekannten Verfahren sind zum Abtrennen beziehungsweise Epimerisieren von jeweils einem Epimerpaar geeignet. Wenn das Ausgangsalkaloidgemisch mehrere Epimerpaare enthält, so verschiebt sich im Laufe der Epimerisierung das Mengenverhältnis der einzelnen Alkaloide zueinander, in erster Linie ist der Verlust an α - und β -Ergokryptin sehr hoch. Problematisch ist ferner, dass sich in den bereits untersuchten Medien die Ergotamin- und Ergoxin-Alkaloide genau so verhalten wie die Ergotoxin-Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (II), d.h. von diesen

40 während der Epimerisierung nicht abgetrennt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass auch mehrere Epimerpaare enthaltende Gemische ohne Verschiebung der Mengenverhältnisse in der für die einzelnen Epimerpaare an sich bekannten Weise mit Phosphorsäure oder d-Weinsäure epimerisiert werden können, wenn das Reaktionsmedium ausser organischen Lösungsmitteln auch Wasser enthält. Wenn man statt Phosphorsäure ein Dihydrogenphosphat und eine Säure, statt Weinsäure ein Tartrat und eine Säure einsetzt, verläuft die Epimerisierung ebenfalls unter

45 Wahrung der Mengenverhältnisse. Die Epimerisation wird zweckmässig bei einem pH-Wert zwischen 1,8 und 4 ausgeführt.

Es wurde ferner gefunden, dass in diesem Medium die Ergotamin- und Ergoxin-Alkaloide in Lösung bleiben, während die Alkaloide der allgemeinen Formel (I) als Salze ausfallen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können demnach auf diese Weise von den Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden abgetrennt werden. Die Abtrennung wird bei einem pH-Wert von 1,8-4 vorgenommen.

50 Wenn das aufzuarbeitende Alkaloidgemisch Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (II) und darüber hinaus noch Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide enthält, so bieten sich für die Gewinnung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mehrere Wege an.

Eine Möglichkeit besteht darin, das Reaktionsgemisch so lange stehen zu lassen, bis die Alkaloide der allgemeinen Formel (II) zu Alkaloiden der allgemeinen Formel (I) epimerisiert worden sind. In diesem Falle werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) als Verbindungen der allgemeinen Formel (I), genauer: als deren Salze erhalten. In der nach der Abtrennung der ausgefallenen Salze zurückbleibenden Mutterlauge befinden sich die Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Reaktionsgemisch so lange stehen zu lassen, bis die Hauptmenge der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Form von Salzen ausgefallen ist. Die nach Abtrennung der Salze verbleibende Mutterlauge enthält einen Rest von Alkaloiden der allgemeinen Formel (I), ferner die Epimeren der allgemeinen Formel (II) und die Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass im ersten Schritt die Hauptmenge der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) abgetrennt wird und die eigentliche Trennung mit geringeren Materialmengen und daher unter besserer Ausnutzung der apparativen Kapazität vorgenommen werden kann.

Die bei der zweiten Verfahrensweise erhaltene Mutterlauge kann auf zweierlei Weise aufgearbeitet werden. Entweder werden die Alkaloide durch fraktionierte pH-Einstellung in Alkaloid-Gruppen aufgetrennt, und die Alkaloid-Gruppe der allgemeinen Formel (II) wird epimerisiert, oder der pH-Wert der Mutterlauge wird auf 5,5–10, vorzugsweise 5,5–7 eingestellt und das ausgeschiedene, aus Alkaloiden der allgemeinen Formeln (I) und (II) sowie aus Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden bestehende Gemisch wird epimerisiert, wobei sich die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und der infolge der Epimerisierung zu (I) gewordenen Verbindungen der allgemeinen Formel (II) niederschlagen, während die Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide in der Mutterlauge bleiben und aus dieser gewonnen werden können.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein neues Verfahren zur Herstellung von Ergot-Alkaloiden der allgemeinen Formel (I), worin R für Isopropyl-, sec.-Butyl- oder tert.-Butylgruppe steht, oder ihrer Salze oder ihrer Gemische durch in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und Säure vorgenommene Epimerisierung von Ergot-Alkaloiden der allgemeinen Formel (II), worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist. Für das erfindungsgemässe Verfahren ist kennzeichnend, dass man das Ausgangsalkaloid in Gegenwart von Wasser und organischen Lösungsmitteln

a) mit Phosphorsäure oder einem Gemisch aus Dihydrogenphosphat oder Tartrat oder Weinsäure und einer weiteren Säure behandelt, gewünschtenfalls das Lösungsmittel teilweise aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das gegebenenfalls eingeengte Reaktionsgemisch bei einem pH-Wert von 1,8–4 bis zum Ablauf der Epimerisation stehen lässt und die in Form des Salzes ausgefallenen Verbindungen der Formel I abtrennt und gewünschtenfalls aus den erhaltenen Salzen die Basen der Formel I in an sich bekannter Weise freisetzt, oder

b) mit Phosphorsäure oder Weinsäure behandelt, gegebenenfalls einen Teil des Lösungsmittels aus dem Reaktionsgemisch entfernt, das Reaktionsgemisch auf einen pH-Wert von 1,8–3,5 einstellt und dann bis zum Abscheiden der Hauptmenge der als Salz anfallenden Verbindungen der Formel I stehen lässt, die ausgefallenen Salze abtrennt und gewünschtenfalls die Basen der Formel I freisetzt.

Wenn das Ausgangsalkaloid zusätzlich Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloide enthält, kann man die bei der Abtrennung der Salze erhaltene erste Mutterlauge auf einen

pH-Wert von 5,5–10, vorzugsweise 5,5–7, einstellen und das ausgefallene Gemisch, das aus als Verunreinigung auch Alkaloide der Formel I enthaltenden Verbindungen der Formel II sowie gegebenenfalls aus Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden besteht, isolieren und gewünschtenfalls gemäss der Verfahrensvariante a) aufarbeiten, oder

den pH-Wert der bei der Abtrennung der Salze erhaltenen ersten Mutterlauge auf einen pH-Wert, der grösser ist als der bei der Durchführung der Variante b) eingestellte, zweckmässig auf 1,9–4,0, insbesondere 2,1–4,0 einstellen und die ausgeschiedene, hauptsächlich Ergoxin-Alkaloide enthaltende Fraktion abtrennen, dann den pH-Wert der zweiten Mutterlauge auf 2,5–5,5, vorzugsweise 3,5–5,5, einstellen und die ausgeschiedene, hauptsächlich Ergotamin-Alkaloide enthaltende Fraktion abtrennen, und die aus der dritten Mutterlauge erhaltene, hauptsächlich aus Alkaloiden der Formel II bestehende Fraktion gewünschtenfalls gemäss der Verfahrensvariante a) aufarbeiten.

Als Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemässe Verfahren kommen folgende Alkaloidgemische in Frage:

- Gemische aus Ergotamin- und/oder Ergoxin-Alkaloiden und Verbindungen der Formeln I und II;
- Gemische aus Verbindungen der Formeln I und II;
- Verbindungen der Formel II.

Das Gemisch der Ausgangsalkaloide kann gegebenenfalls noch sonstige organische Substanzen enthalten, die pflanzlichen Ursprungs sind oder aus der Fermentation stammen.

Das Reaktionsmedium besteht bei dem erfindungsgemässen Verfahren aus organischen Lösungsmitteln, Wasser und der epimerisierenden beziehungsweise salzbildenden Säure. Als organische Lösungsmittel kommen Alkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (Methanol, Äthanol) oder deren mit niederen gesättigten Carbonsäuren gebildete Ester (Äthyl- oder Butylacetat), ferner aliphatische Ketone mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen (z.B. Aceton, Methylisobutylketon) oder Kohlenwasserstoffe (z.B. Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, Benzin, Petroläther usw.) oder Tetrachlorkohlenstoff in Frage. Die aufgeführten Lösungsmittel können im Gemisch mit Säureamiden oder Sulfoxyden, z.B. Formamid, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd, vorliegen. Letztere Lösungsmittel können auch allein verwendet werden.

Das Reaktionsmedium enthält erfindungsgemäss organisches Lösungsmittel und Wasser. Die Menge des Wassers beträgt zweckmässig 10 bis 95%, vorzugsweise 50 bis 80%.

Als epimerisierendes bzw. salzbildendes Reagens werden in erster Linie Phosphorsäure oder Weinsäure verwendet, die sowohl als epimerisierendes wie auch als salzbildendes Agens wirken. Zur Salzbildung sind die beiden genannten Säuren gleichermassen geeignet. Zum Epimerisieren ist die Phosphorsäure geeigneter. Bei Verwendung von Weinsäure als Epimerisierungsmittel ist es zweckmässig, deren Wirksamkeit durch Zusatz einer weiteren Säure, zweckmässig durch Zusatz einer niederen aliphatischen Carbonsäure, vorzugsweise Essigsäure, zu erhöhen.

Als Phosphorsäure kann auch ein Dihydrogenphosphat in Gegenwart einer Säure verwendet werden. Zweckmässig werden Alkalidihydrogenphosphate oder Ammoniumdihydrogenphosphat verwendet. Statt eines Gemisches aus Weinsäure und einer anderen Säure kann auch ein Gemisch aus einem Alkalitartrat und einer zweckmässig organischen Säure, vorzugsweise Essigsäure, verwendet werden.

Die Ausgangsalkaloidgemische werden in dem Reaktionsmedium gelöst oder suspendiert. Die Löslichkeit der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze in dem Reaktionsmedium wird bei Zugabe von Wasser geringer. Zweckmässig wird das Alkaloidausgangsgemisch in einem organischen

Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst, die Lösung wird mit dem epimerisierenden beziehungsweise salzbildenden Agens und dem Wasser versetzt und dann vorteilhaft die Lösung für die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) übersättigt. Dies geschieht – ausgenommen die Säureamide und Sulfoxyde – in erster Linie durch Entfernen des organischen Lösungsmittels durch Eindampfen oder Extrahieren.

Die Löslichkeit der Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hängt auch vom pH-Wert des Mediums ab. Wird mit konzentrierteren Lösungen gearbeitet, so ist es zweckmässig, die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im niederen Bereich des angegebenen pH-Spielraumes abzutrennen, während bei weniger konzentrierten Lösungen die Abtrennung in der Nähe der oberen Grenze des angegebenen pH-Bereiches vorteilhafter ist.

Man kann auch so vorgehen, dass man das Alkaloidgemisch in dem Gemisch des epimerisierenden (bzw. salzbildenden) Agens und eines Säureamides (oder Sulfoxydes) löst und das Wasser erst danach zu dem Reaktionsgemisch gibt.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden aus dem Reaktionsgemisch durch Kristallisieren abgetrennt. Gegebenenfalls wird das Reaktionsgemisch vor dem Kristallisieren teilweise eingedampft.

Gewünschtenfalls kann aus dem erhaltenen Salz in an sich bekannter Weise die Base (das Basengemisch) freigesetzt werden. Dies geschieht zweckmässig in einem Gemisch aus Wasser und Chloroform durch Einstellen eines pH-Wertes von etwa 8.

Die Zusammensetzung des Ergotalkaloid-Basengemisches wurde chromatographisch ermittelt. (Varian 8500 LC Chromatograph, Adsorbens: Lichrosorb S 1 60 5; Eluiermittel: n-Hexan, Chloroform und Acetonitril im Verhältnis 7:1,5:1,5; Strömungsgeschwindigkeit: 100 ml/h; Detektorwellenlänge: 280 nm).

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

Als Ausgangsstoff dienen 10 g eines Gemisches von Ergotalkaloiden: 53 Gew.% (0,0094 Mol) Ergokorninin, 24 Gew.% (0,0042 Mol) Ergokryptinin, 13 Gew.% (0,0023 Mol) β -Ergokryptinin und 10% nicht identifizierte pflanzliche Substanzen. Das Gemisch wird in einem Gemisch aus 10 ml Methanol, 2 ml (0,0345 Mol) 85%iger wässriger Phosphorsäure und 6 ml Formamid gelöst. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck bei 50°C auf ein Volumen von 40 ml eingedampft und dann bei Raumtemperatur 7 Tage lang im Dunkeln stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Das aus den Salzen freigesetzte Basengemisch hat folgende Zusammensetzung:

48 Gew.% Ergokornin,
22 Gew.% α -Ergokryptin,
12 Gew.% β -Ergokryptin.

Alkaloidnutzung: 94% (Gemisch der Phosphate: 10,3 g)
Spezifisches Drehvermögen des Basengemisches:

$$[\alpha]_D^{20} = -188^\circ \quad (c = 1, \text{Chloroform})$$

Beispiel 2

10 g eines Ergotalkaloidgemisches folgender Zusammensetzung: 39 Gew.% (0,00692 Mol) Ergokornin, 15 Gew.% (0,00263 Mol) α -Ergokryptin, 3 Gew.% (0,000520 Mol)

β -Ergokryptin, 27 Gew.% (0,00479 Mol) Ergokorninin, 2 Gew.% β -Ergokryptinin und 7 Gew.% nicht identifizierte Substanzen pflanzlichen Ursprungs; werden in einem Gemisch aus 100 ml Aceton, 7 ml Formamid und 6 ml (0,104 Mol) 85%iger wässriger Phosphorsäure gelöst. Zu der Lösung werden 100 ml Wasser gegeben. Dann wird das Gemisch unter vermindertem Druck auf 50 ml Volumen eingedampft. Das eingeeengte Gemisch lässt man 3 Stunden lang bei 80°C, dann 24 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen. Das Produkt wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise isoliert. 9,8 g Phosphatgemisch der Ergotalkaloide werden erhalten. Das daraus freigesetzte Basengemisch hat folgende Zusammensetzung:

61 Gew.% Ergokornin,
20 Gew.% α -Ergokryptin,
4 Gew.% β -Ergokryptin.

Alkaloidnutzung: 98%

Spezifisches Drehvermögen des Basengemisches:

$$[\alpha]_D^{20} = -185^\circ \quad (c = 1, \text{Chloroform}).$$

Beispiel 3

Als Ausgangsstoff dienen 10 g eines Gemisches von Ergotalkaloiden folgender Zusammensetzung: 39 Gew.% (0,00619 Mol) Ergokornin, 15 Gew.% (0,00260 Mol) α -Ergokryptin, 3 Gew.% (0,000520 Mol) β -Ergokryptin, 27 Gew.% (0,00479 Mol) Ergokorninin, 7 Gew.% (0,00122 Mol) α -Ergokryptinin, 2 Gew.% (0,00035 Mol) β -Ergokryptinin und 7% nicht identifizierte Stoffe pflanzlichen Ursprungs. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 8 ml Eisessig gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren 7,76 g (0,0647 Mol) Natriumdihydrogenphosphat gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei 35–40°C zwei Stunden lang gerührt. Dann wird das Gemisch mit 80 ml Wasser versetzt und bei 50°C im Vakuum auf 70 ml Volumen eingedampft. Das eingeeengte Gemisch lässt man bei Raumtemperatur 24 Stunden lang stehen. Dann wird das Produkt auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise angetrennt. 10,6 g Phosphatgemisch werden erhalten. Das daraus freigesetzte Gemisch der Ergotalkaloidbasen hat folgende Zusammensetzung:

61 Gew.% Ergokornin,
20 Gew.% α -Ergokryptin,
5 Gew.% β -Ergokryptin.

Alkaloidnutzung: 98%

Spezifisches Drehvermögen des Basengemisches:

$$[\alpha]_D^{20} = -183^\circ \quad (c = 1, \text{Chloroform}).$$

Beispiel 4

Als Ausgangsstoff werden 10 g eines Gemisches von Ergotalkaloiden verwendet, das folgende Zusammensetzung hat: 45 Gew.% (0,00798 Mol) Ergokorninin, 23 Gew.% (0,00402 Mol) α -Ergokryptinin, 12 Gew.% (0,0021 Mol) β -Ergokryptin und 20% nicht identifizierte Stoffe pflanzlichen Ursprungs. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 10 ml Eisessig suspendiert. Unter Rühren werden 11 g (0,081 Mol) Kaliumdihydrogenphosphat zugesetzt, und das Gemisch wird bei 40°C zwei Stunden lang gerührt. Dann wird das Gemisch mit 80 ml Wasser versetzt und im Vakuum bei 45°C auf 70 ml Volumen eingedampft. Das eingeeengte Gemisch lässt man bei Raumtemperatur 24 Stunden lang stehen. Das Produkt wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise abgetrennt. 11,9 g Phos-

phatgemisch der Ergot-Alkaloide werden erhalten. Das daraus freigesetzte Basengemisch hat folgende Zusammensetzung:

37 Gew.% Ergokornin,
19 Gew.% α -Ergokryptin,
10 Gew.% β -Ergokryptin.

Alkaloidnutzung: 98%
Spezifisches Drehvermögen des Basengemisches
 $[\alpha]_D^{20} = -186^\circ$ ($c = 1$, Chloroform).

Beispiel 5

Als Ausgangsstoff werden 10 g eines durch Fermentation hergestellten Ergotalkaloid-Gemisches folgender Zusammensetzung verwendet: 15% (0,00266 Mol) Ergokornin, 11% (0,00192 Mol) α -Ergokryptin, 17% (0,003 Mol) β -Ergokryptin, 6% (0,0016 Mol) Ergokorninin, 9% (0,00105 Mol) α -Ergokryptinin, 2% (0,00035 Mol) β -Ergokryptinin, 7% (0,00122 Mol) Ergotamin, 4% (0,000698 Mol) Ergotaminin, 5% (0,000869 Mol) Ergonin, 3% (0,00052 Mol) Ergoninin, 2% (0,000354 Mol) Ergoptin, 8% (0,00142 Mol) Ergoptinin und 11% nicht identifizierte Verunreinigungen. Das Gemisch wird in einem Gemisch aus 100 ml Methanol, 5 ml Dimethylformamid und 6 ml konzentrierter wässriger Phosphorsäure gelöst. Zu der Lösung werden 400 ml Wasser gegeben. Dann wird das Gemisch unter vermindertem Druck bei höchstens 40°C auf ein Volumen von 300 ml eingedampft. Der pH-Wert der kristallisierenden Lösung wird auf 3 eingestellt, dann wird das Gemisch bei 0°C 20 Stunden lang gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei höchstens 40°C getrocknet. Die beim Filtrieren der Kristalle erhaltene Mutterlauge wird zur weiteren Verarbeitung beiseite gestellt.

5,62 g Phosphatgemisch der Ergotalkaloide werden erhalten. Die Basen liegen in diesem Gemisch in folgendem Verhältnis vor:

29% Ergokornin
22% α -Ergokryptin
31% β -Ergokryptin
0,5% Ergotamin
0,5% Ergonin
0,3% Ergoptin.

Spezifisches Drehvermögen des Basengemisches:

$[\alpha]_D^{20} = -181^\circ$ ($c = 1$, Chloroform).

Der pH-Wert der Mutterlauge wird mit konzentriertem Ammoniak auf 7 eingestellt, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei höchstens 40°C getrocknet. 4,48 g eines hauptsächlich Ergotamin- und Ergoxin-Komponenten enthaltenden Alkaloidgemisches folgender Zusammensetzung werden gewonnen:

9% Ergotamin
8% Ergotaminin
8% Ergonin
8% Ergoninin
7% Ergoptin
13% Ergoptinin
2% Ergokornin
7% Ergokorninin
1% α -Ergokryptin

16% α -Ergokryptin
1% β -Ergokryptin
2% β -Ergokryptinin.

Beispiel 6

Als Ausgangsstoff werden 10 g eines durch Fermentation gewonnenen Ergotalkaloid-Gemisches folgender Zusammensetzung verwendet: 25% (0,00443 Mol) Ergokornin, 3% (0,000530 Mol) Ergonin, 2% (0,000350 Mol) Ergoptin, 8% (0,00140 Mol) Ergokornin, 15% (0,00266 Mol) α -Ergokryptinin, 7% (0,00120 Mol) β -Ergokryptinin, 2% (0,000360 Mol) Ergoninin, 2% (0,000360 Mol) Ergoptinin und 12% nicht identifizierte Verunreinigungen. Das Gemisch wird in einem Gemisch aus 40 ml Formamid und 5 ml konzentrierter Phosphorsäure gelöst. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, werden 400 ml Wasser zugesetzt. Der pH-Wert der Lösung wird unter intensivem Rühren mit konzentriertem Ammoniak auf 3 eingestellt. Die Niederschlag enthaltende Lösung wird bei 0°C drei Stunden lang stehen gelassen. Dann wird das feste Produkt abfiltriert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei höchstens 40°C getrocknet. 5,82 g des Phosphatgemisches der Ergotalkaloide werden erhalten. Die Basen liegen in folgendem Verhältnis darin vor:

40% Ergokornin
21% α -Ergokryptin
17% β -Ergokryptin
2% Ergoxin und Ergotamin als Verunreinigung.

Der pH-Wert der beim Abfiltrieren des Phosphatgemisches erhaltenen Mutterlauge wird mit konzentriertem Ammoniak auf 7 eingestellt, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei höchstens 40°C getrocknet. 4,82 g eines hauptsächlich Verbindungen der Formel II und Ergoxin-Alkaloide enthaltenden Gemisches werden erhalten. Das Gemisch hat folgende Zusammensetzung:

2% Ergokornin
2% α -Ergokryptin
2% β -Ergokryptin
5% Ergonin
4% Ergoptin
14% Ergokorninin
29% α -Ergokryptinin
13% β -Ergokryptinin
4% Ergoninin
5% Ergoptinin.

10 g dieses Gemisches werden epimerisiert und von den Ergoxin-Alkaloiden abgetrennt, wobei man folgendermassen vorgeht. Die 10 g Gemisch werden in einem Gemisch aus 100 ml Methanol, 2 ml 85%iger wässriger Phosphorsäure und 6 ml Formamid gelöst. Zu dieser Lösung werden 150 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck bei 50°C auf ein Volumen von 100 ml eingengt und dann 7 Tage lang im Dunkeln stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet. 6,46 g des Phosphatgemisches der Ergotalkaloide werden erhalten. Die Basen liegen in folgendem Verhältnis vor:

21% Ergokornin
42% α -Ergokryptin
19% β -Ergokryptin
2% Ergoxin-Alkaloide.