



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219422
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 G 5/00

[22] Přihlášeno 19 12 80

[21] [PV 9057-80]

[40] Zveřejněno

[45] Vydáno 15 08 85

[75]

Autor vynálezu

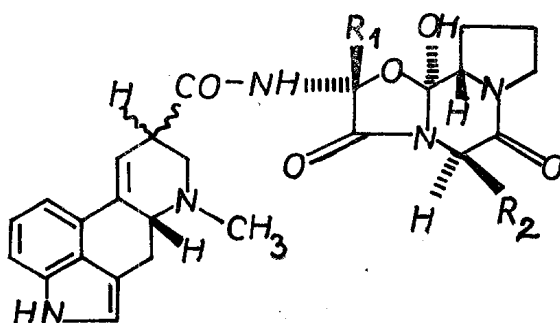
BOŘUCKÝ JAN ing., CVAK LADISLAV ing., OPAVA

(54) Způsob přípravy hydrogenovaných levotočivých forem námellových alkaloidů peptidového typu

1

Vynález se týká nového způsobu přípravy hydrogenovaných námellových alkaloidů peptidového typu. Tyto látky, zvláště dihydroergotamin a dihydroergotoxin mají široké uplatnění jako žádaná léčiva. Způsobem podle vynálezu lze tyto látky vyrábět přímou hydrogenací přirozených alkaloidů získaných izolací z námele.

Přirozené námellové alkaloidy peptidového typu obecného vzorce I



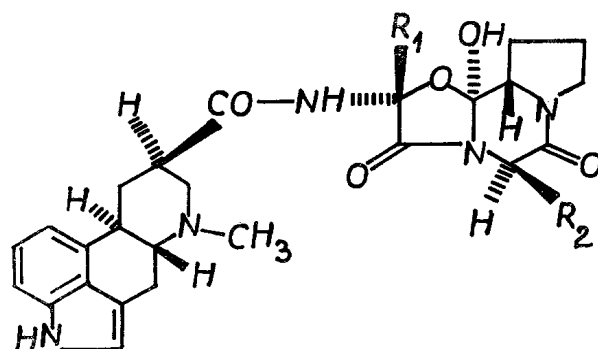
v němž

R₁ = methyl, ethyl, isopropyl,

R₂ = benzyl, isopropyl, isobutyl nebo sek.-butyl, se vyskytují vždy v epimerních párech. Levotočivé deriváty kyseliny lysergo-

2

vé mají vodík na uhlíku C₈ v poloze a pravotočivé deriváty kyseliny isolysergové mají tento vodík v poloze. V závislosti na způsobu zpracování námele obsahuje přirozený materiál směs levotočivých a pravotočivých alkaloidů. Žádané hydrogenované námellové alkaloidy obecného vzorce II



v němž R₁ a R₂ mají výše uvedený význam se z přirozeného materiálu vyrábějí postupem spočívajícím v:

1. epimerizaci pravotočivých alkaloidů na deriváty kyseliny lysergové přípravou soli s minerální kyselinou,
2. unvolnění báze alkaloidů z této soli,
3. hydrogenaci levotočivých alkaloidů na žádané dihydroderiváty.

Tento postup je pracný a odpadá při něm značné množství matečných louhů obsahující směs pravotočivých a levotočivých alkaloidů.

Tyto nevýhody odstraňuje postup, který je předmětem vynálezu. Je známo, že zatímco levotočivé námelové alkaloidy se hydrogenují velmi snadno i beztlakovou hydrogenací, k hydrogenaci pravotočivých derivátů kyseliny isolysergové je nutno tlak vodíku zvýšit. [Stoll A., Hofmann A., Petržilka Th.: *Helv. Chim. Acta* XXIX, 635 (1946)].

Této skutečnosti je využito v postupu podle vynálezu. Směs nehydrogenovaných alkaloidů obecného vzorce I se hydrogenuje v prostředí, které urychluje epimerizaci na C₈ skeletu kyseliny lysergové. Jako prostředí pro hydrogenaci se podle vynálezu používá směs polárních rozpouštědel, zejména směs obsahující 4–6 objemových dílů dioxanu, 8–12 obj. dílů methanolu nebo ethanolu a 0–2 obj. díly vody zalkalizovaná přidávkou alkalického hydroxidu nebo alkoholátu. Rovnováha epimerizační reakce se porušuje selektivní beztlakovou hydrogenací levotočivých námelových alkaloidů na vhodném hydrogenačním katalyzátoru, zejména paládium nebo Raneyově niklu. Reakční směs po hydrogenaci se zpracuje o sobě známými postupy, tj. odpařením rozpouštědla, sloupcovou chromatografií a krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Způsob umožňuje získávat hydrogenované námelové alkaloidy z materiálu získaného izolací z námele nebo zpracováním matečných louhů odpadajících při izolaci přirozených nehydrogenovaných alkaloidů ve vyšším výtěžku a s nižší pracností než dříve.

Z dostupné literatury je známo, že podobného postupu (selektivní hydrogenace levotočivých forem alkaloidů jako faktor ovlivňující rovnováhu epimerizační reakce na atomu C₈ skeletu kyseliny lysergové) bylo použito při syntézách nových sloučenin na bázi kyseliny lysergové [Smith S., Timmis C. M., *J. Chem. Soc.*, 1440 (1936); Stütz P. L., Stadler A. S., *J. Med. Chem.* 21, 754 (1978)]. V uvedených pracích však autoři vycházeli z methylesteru kyseliny isolysergové, který v prostředí kyseliny octové nebo DMF byl hydrogenován na paládiovém nebo platinovém katalyzátoru za vzniku methylesteru kyseliny dihydrolysergové. Deriváty kyseliny lysergové obsahující v molekule cyklický tripeptid se dříve tímto způsobem nepodařilo zpracovat.

Způsob provedení blíže vysvětlí uvedené příklady:

Příklad 1

10 g směsi námelových alkaloidů o příbližném složení:

40 % levotočivé formy ergotoxinu,
30 % pravotočivé formy ergotoxinu a
30 % ergotamin, ergotaminin, laktamové alkaloidy, nedefinované příměsi, bylo rozpuštěno ve směsi 50 ml dioxanu a 100 mililitrů ethanolu.

Po přidání 8 ml ethanolátu sodného připraveného rozpuštěním 4 g sodíku v 80 ml ethanolu byla rozpuštěná látka hydrogenována za atmosférického tlaku a za teploty místnosti v přítomnosti 50 g Raneyova niklu. Po ukončení reakce byl katalyzátor odfiltrován a promyt směsí dioxan – ethanol 1 : 2 (obj.), roztok byl zneutralizován roztokem kyseliny fosforečné ve stejné směsi rozpouštědel a po odfiltrování vyloučeného nerozpustného fosforečnanu sodného byl roztok za sníženého tlaku odpařen do sucha. Získaný pěnovitý odparek byl přečištěn chromatograficky na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo byla použita směs chloroform – aceton 3 : 1 (obj.). Bylo získáno 5,2 gramu 9,10-dihydroergotoxinu.

Příklad 2

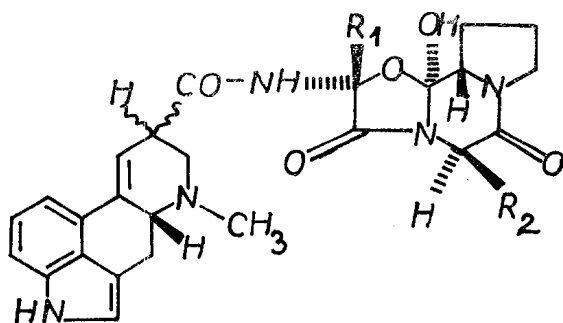
10 g směsi námelových alkaloidů popsaného složení bylo hydrogenováno ve stejném prostředí a za stejných podmínek jako v příkladu 1, roztok ethanolátu sodného však do reakčního prostředí přidán nebyl. Po nahydrogenování přítomných levotočivých forem alkaloidů byl roztok dekantován od katalyzátoru, bylo přidáno 8 ml roztoku ethanolátu sodného (příprava viz příklad 1) a mícháno 30 minut. Alkalický roztok byl zneutralizován potřebným množstvím kyseliny fosforečné (viz příklad 1) a znovu hydrogenován na použitém katalyzátoru. Tato operace byla ještě čtyřikrát opakována. Po analýze výsledného roztoku byl zpracován produkt hydrogenace jako v příkladu 1. Bylo získáno 5,5 g produktu.

Příklad 3

Postup podle příkladu 1, místo ethanolátu sodného použito 0,5 g hydroxidu sodného (s). Bylo získáno 5,0 g produktu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

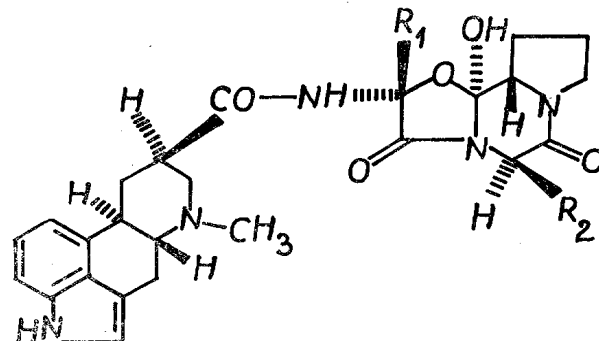
1. Způsob přípravy hydrogenovaných levotočivých forem námelových alkaloidů peptidového typu ze směsi nehydrogenovaných levotočivých i pravotočivých forem peptidických námelových alkaloidů, vyznačený tím, že se 1 až 10 hmot. procentní roztok alkaloidů obecného vzorce



v němž

R_1 = methyl, ethyl, isopropyl,
 R_2 = benzyl, isopropyl, isobutyl nebo sek.-butyl v polárním rozpouštědle obsahujícím

0,1 až 3 hmot. procenta alkalického hydroxidu nebo alkoholátu hydrogenuje za atmosférického tlaku a teploty místnosti na paládiovém katalyzátoru nebo Raneyově niklu a získaný produkt obecného vzorce



v němž substituenty R_1 a R_2 mají výše uvedený význam se izoluje.

2. Postup podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako polární rozpouštědlo použije směs 4 až 6 obj. dílů dioxanu, 8 až 12 obj. dílů methanolu nebo ethanolu a 0 až 2 obj. dílů vody.