

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



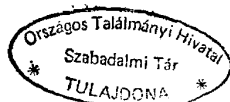
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

Bejelentés napja: (22) 1986.06.27. (21) (2690/86)



Közzététel napja: (41) (42) 1988.03.28.

Megjelent: (45) 1989.04.28.

(11)

196394

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZ04
C 07 D 457/02
C 07 D 457/06

Feltalálók: (72)

dr. Megyeri Gábor, 23%, dr. Keve Tibor, 19%,
ifj. Kovács Lajos, 15%, dr. Stefkó Béla, 15%,
Bogsch Erik, 13%, Kassai Ferencné, 4%,
dr. Trischler Ferenc, 4%, dr. Szepesi Gábor, 4%,
dr. Gazdag Mária, 3%, Budapest, HU

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti
Gyár Rt., Budapest,
HU

(54) ELJÁRÁS 2-HALOGÉNEZETT ERGOLIN-SZÁR- MAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 2-halogénezett ergolin-származékok - ahol

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkanóil-csoport és

R₂, R₃, R₄ jelentése hidrogénatom, vagy R₂ és R₃, illetve R₃ és R₄ jelentése együtt kettős kötés és

R₅ jelentése hidroximetil-, metoxikarbonil-, -CH₂-OR csoport, vagy -CO-NH-(a) csoport, ahol az (a) képletben R' jelentése metil- vagy izopropil-csoport, R'' jelentése benzil-, izopropil- vagy izobutil-csoport

vagy

R₁ jelentése metil-csoport és

R₂ jelentése metoxi-csoport, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése pedig hidroximetil- vagy -CH₂-OR csoport

vagy

R₁ jelentése metil-csoport és

R₂ jelentése metoxi-csoport, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése pedig hidroximetil- vagy -CH₂-OR csoport, -ahol R 5-bróm-nikotinoil-csoportot jelent -; vagy

R₁ jelentése hidrogénatom és

R₂ jelentése hidrogénatom, R₃ és R₄ jelen-

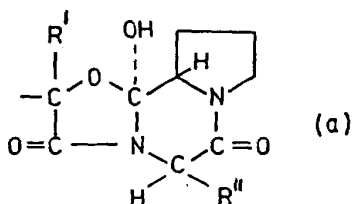
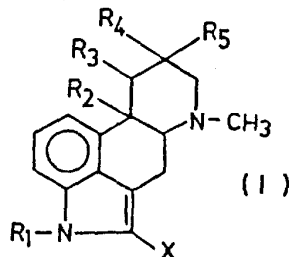
196394

2

tése együtt kettős kötés, R₅ jelentése metil-csoport -

valamely (II) általános képletű vegyület vagy többféle (II) általános képletű vegyületet tartalmazó nyers ergot-alkaloid báziskeverék halogénezésével történő előállítására oly módon, hogy a halogénezést dimetil-szulfoxid, valamilyen tri-1-4 szénatomos alkil-halogén-szilán vagy trifenil-halogén-szilán vegyület és adott esetben halóidsav alkalmazásával végezzük, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket szétválasztjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek részben értékes gyógyhatású vegyületek, részben pedig értékes intermedierek gyógyhatású vegyületek előállításánál.



A találmány tárgya új eljárás ergot-alkaloidok és származékai 2-es helyzetben történő halogénezésére.

A találmány alapját az a felismerés képezi, hogy a (II) általános képletű ergot-alkaloidok és származékai (a továbbiakban ergolin-származékok) 2-es helyzetben történő halogénezése igen jó kitermeléssel, szelektíven valósítható meg, halogénezőszerként dimetil-szulfoxidból, valamilyen trialkil- vagy triaril-halogén-szilán vegyületből és adott esetben valamilyen haloidsavból álló rendszer alkalmazásával.

A találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű 2-halogénezett ergolin-származékok - ahol

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom;

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-csoport és

R₂, R₃, R₄ jelentése hidrogénatom vagy R₂ és R₃, illetve R₃ és R₄ jelentése együtt kettős kötés és

R₅ jelentése hidroxil-metil-, metoxi-karbonil-, -CH₂-OR csoport - ahol R 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot jelent - vagy -CO-NH-(a) csoport, ahol az (a) képletben R' jelentése metil- vagy izopropil-csoport, R'' jelentése benzil-, izopropil- vagy izobutil-csoport;

vagy

R₁ jelentése metil-csoport és

R₂ jelentése metoxi-csoport,

R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom,

R₅ jelentése hidroxil-metil- vagy -CH₂-OR csoport - ahol R 5-bróm-nikotinoil-csoportot jelent;

vagy

R₁ jelentése hidrogénatom és

R₂ hidrogénatom jelentése mellett R₃ és R₄

jelentése együtt kettős kötés,

R₅ jelentése metil-csoport - valamely (II) általános képletű vegyület - ahol R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fenti - vagy többféle (II) általános képletű vegyületet tartalmazó nyers ergot-alkaloid báziskeverék halogénezésével történő előállítására oly módon, hogy

a halogénezést dimetil-szulfid, a kiindulási halogénezendő vegyület mólszámára nézve 6-12 ekvivalens tri-(1-4 szénatomos)-alkil-halogén-szilán vagy trifenil-halogén-szilán vegyület - ahol a halogén klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - és adott esetben a halogénezendő vegyület mólszámára nézve 0,1-1 ekvivalens haloidsav - ahol a haloid jelentése klorid, bromid vagy jodid - alkalmazásával szobahőmérsékleten hajtjuk végre kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket szétválasztjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek részben értékes gyógyhatású vegyületek, részben pedig intermedierek gyógyhatású vegyületek előállításánál.

így az R₁ helyén hidrogénatomot, alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot, az R₅ helyén hidroxil-metil-csoportot, -CH₂-OR csoportot viselő 2-halogénezett lizergol vagy elimoklavin származékok igen jó neuroleptikus és antihypoxiás hatásúak. Ennél a vegyületcsoportnál a vegyületek gyógyhatását mi irtuk le először a 193 780 lajstromszámú szabadalmi leírásban. Az R₁ helyén hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-csoportot, 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot, R₂ és R₃, vagy R₃ és R₄ helyén együtt kettős kötés, R₅ helyén pedig hidroxil-metil-, -CH₂-OR csoportot tartalmazó - ahol R jelentése az előzőekben megadott - vegyületek gyógyhatását és magukat a vegyületeket pedig a 256 133 alapszámú NDK-beli szabadalmi leírásban ismertették.

Az R₁ helyén metil-csoportot, R₃ és R₄ hidrogénatom jelentése mellett R₂ helyén metoxi-csoportot, R₅ helyén pedig -CH₂OR csoportot - ahol R jelentése 5-bróm-nikotinoil-csoport - viselő 2-halogénezett-nicergolin származékok az agy kognitív funkcióját javító és antihypoxiás hatást mutatnak. A halogénezett nicergolin-származékok farmakológiai hatását és az új 2-klór- illetve 2-jód-nicergolint szintén mi irtuk le először 193 782 lajstromszámú szabadalmi leírásunkban.

Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₂ és R₃ kettős kötés jelentése mellett R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig -CO-NH-(a) csoportot viselő (I) általános képletű vegyületek közül legértékesebb a hiperprolaktinémia kezelésére szolgáló 2-bróm- α -ergokriptin.

A találmány szerinti új eljárással előállított többi (I) általános képletű 2-halogénezett ergolin-származék pedig értékes intermediér gyógyhatású vegyületek, így a 2-halogénezett-nicergolin, a 2-bróm- α -ergokriptin, vagy más vegyületek előállításánál.

Az általános képletek X halogénatomként klór-bróm- vagy jódatom lehet; R₁ 1-4 szénatomos alkil-csoportként egyenes vagy elágazó láncú csoportokat, mégpedig metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-csoportokat jelenthet; acil-csoportként 1-4 szénatomos alkanoil-csoport, így például formil-, acetil-, propionil-, butiril-csoport lehet; helyettesített acil-csoportként 5-bróm-nikotinoil-csoport lehet. R₅ -CH₂-OR jelentése esetén R acil-csoportként az R₁ csoport hasonló jelentésénél felsorolt csoportokat jelentheti.

A találmány szerinti eljárásokban kiindulási anyagként szolgáló (II) általános képletű vegyületek részben ismert természetes alkaloidok, részben az irodalomban leírtak szerint, ismert módokon állíthatók elő. Így az R₁ helyén hidrogénatomot, R₂ és R₃ kettős kötés jelentése mellett R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig hidroxil-metil-csoportot tartalmazó lizergol növényből extrakcióval történő előállítását ismerteti az 1 398 997 számú angol szabadalmi leírás. A lizergol elő-

állítható elimoklavinból is izomerizációval [Bull. Agr. Chem. Soc. Japán 20 95 (1956), Helv. Chim. Acta 41 1984 (1958)]. Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₃ és R₄ kettős kötés jelentése mellett R₂ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig hidroximetil-csoportot tartalmazó elimoklavint és fermentációval történő előállítását a következő irodalomban írták le először: J. Agric. Chem. Soc. Japán 25 458 (1952). A lizergol, illetve elimoklavin hidrogénezésével az alábbi irodalomban leírtak szerint állíthatók elő az R₂, R₃ és R₄ helyén hidrogénatomot tartalmazó származékok: Y. Yamatodani S. Bull. Agric. Chem. Soc. Japán 19 940 (1955). Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₃ és R₄ kettős kötés jelentése mellett R₂ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig metil-csoportot tartalmazó agraklavin a lizergolhoz és az elimoklavinhoz hasonlóan szintén ismert természetes alkaloid, melynek fermentatív úton való előállítását M. Abe és tsai. [J. Agric. Chem. Soc. Japán 25 458 (1952)] írták le először.

Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₂ és R₃ kettős kötés jelentése mellett R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig -CO-NH-(a) csoportot tartalmazó úgynevezett „peptid-alkaloidok” is ismert ergot-alkaloidok (Albert Hoffman, Die Mutterkorn-alkaloide, 1964). Az R₁, R₂, R₃ és R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén pedig -CO-NH-(a) csoportot tartalmazó „dihidro-peptid-alkaloidot” a természetes peptid-alkaloidok hidrogénezésével állíthatjuk elő például a 2 086 559 sz. USA-beli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással.

Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₂ és R₃ kettős kötés jelentése mellett R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén metoxi-karbonil-csoportot tartalmazó lizergsav-metilészter előállítását a lizergsav diazometános észterezésével valósították meg először [Smith, Timmis J. Chem. Soc. 1440 (1936)]. Az R₂ és R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó dihidro-lizergsav-származék előállítását A. Stoll és A. Hoffman írták le [Helv. Chim. Acta. 635 (1946)].

Az R₁ helyén metil-csoportot, R₂ helyén metoxi-csoportot, R₃ és R₄ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó 1-metil-lumilizergolt és előállítását az EP 4 664 számú szabadalmi leírásban írták le.

Az R₅ helyén -CH₂-OR csoportot - ahol R jelentése 5-brom-nikotinoil-csoport - tartalmazó származéka, a nicergolin pedig ismert perifériás értágító, amelyet a 3 228 943 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertettek először.

A (II) általános képletű vegyületek közül az R₁ helyén metil-csoportot, R₅ helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó 1-metil-lizergol vagy 1-metil-elimoklavin származékok előállítását az alábbi irodalmakban írták le: Eckhart Eich, Archiv Pharm. 316 718-788 (1983) és Jansmidrkal, Miroslav Semansky, Collect. Czech. Chem. Comm. 47 6220 /1982/.

Az R₁ helyén hidrogénatomot, R₅ helyén

-CH₂-OR csoportot tartalmazó 8-acil lizergol vagy elimoklavin származékokat a 753 635 számú belga szabadalmi leírás ismerteti.

Végül, az R₁ helyén acil- vagy helyettesített acil-csoportot, R₅ helyén -CH₂-OR csoportot tartalmazó (II) általános képletű 1,8-diacil-származékokat lizergol vagy elimoklavin diacilezésével állíthatjuk elő. Úgy járunk el, hogy lizergolt vagy elimoklavint valamilyen acilezésre képes karbonsav-származékkal, így savanhidriddel, savhalogeniddel vagy keténnel, előnyösen savhalogeniddel, ismert módon acilezünk. Ha előnyösen savhalogeniddel végezzük az acilezést, akkor valamilyen apoláros-aprotikus oldószerben, például klórozott szénhidrogénben, így kloroformban, széntetrakloridban, diklór-metánban vagy aromás szénhidrogénben, így benzolban, toluolban, szobahőmérséklettől az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten, savmegkötőszer és katalizátor jelenlétében hajtjuk végre a reakciót.

A találmány szerinti eljárásokban kiindulhatunk tiszta ergolin-származékokból, de az eljárások alkalmazhatók akkor is, ha a többféle ergolin-vázas alkaloidot együtt tartalmazó úgynevezett nyers alkaloid keveréket használunk kiindulási anyagként. Ezt a nyers alkaloid keveréket a parazita úton előállított anyarozsból izolálják.

Az R₅ helyén -CO-NH-(a) csoportot vagy metoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek esetében lehetséges az „inin” diasztereomer forma: ilyen vegyületekből kiindulva a megfelelő (I) általános képletű halogénezett „inin” vegyületeket állítjuk elő, amelyeket a későbbiekben „in” formává tudunk alakítani.

Ergot-alkaloidok 2-es szénatomon történő halogénezését F. Troxler és A. Hofmann írta le először [Helv. Chim. Acta, 40, 2160 (1957)]. Eljárásukban az úgynevezett peptid-alkaloidok halogénezését N-halo-szukcinimiddel végezték.

Clavin típusú alkaloidok klórozását írták le a 858 633 számú belga szabadalmi leírásban. A klórozást tionil-kloriddal és bórtri-fluorid/éter komplex-szel végzik.

Clavin alkaloidok halogénezését és új 2-halogénezett clavin-származékok előállítását írtuk le 190 920 és 193 780 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásainkban. Eljárásunk szerint a klórozást sósavgázzal telített dime-til-szulfoxiddal, vagy vízmentes tetrahidrofuranban t-butil-hipoklorittal végezzük, a bromozást, illetőleg jódozást elemi brómmal, illetőleg jóddal, N-bróm-szukcinimiddel, illetve N-jód-szukcinimiddel végezzük.

A jelen szabadalmi bejelentésben leírt, az ergolin váz 2-es szénatomján halogénezett származékok közül általánosan ismert gyógyhatású vegyület az (I) általános képletű 2-bróm- α -ergokriptin - ahol R₅ jelentése -CO-NH-(a) általános képletű csoport - ahol az (a) általános képletben R' jelentése izopropil-csoport, R'' jelentése izobutil-csoport

- R₁ jelentése hidrogénatom, R₄ hidrogénatom jelentése mellett, R₂ és R₃ együtt ketős kötést jelent, X jelentése pedig bróm-atom. A 2-bróm- α -ergokriptin előállítására számos eljárás ismert.

A 2-bróm- α -ergokriptin előállítását az 507 249 számú svájci szabadalmi leírás ismertette először. A 2-bróm- α -ergokriptint α -ergokriptin brómozásával nyerik. A brómozást inert oldószerben, enyhe brómozószerrel, így például N-bróm-ftálimiddel, N-bróm-szukcinimiddel, N-bróm-kaprolaktámmal, vagy egy bróm-dioxán komplex-szel végzik, 10-80 °C közötti hőmérsékleten. Inert apoláros oldószerként például dioxánt, acetonitrill, metilénkloridot használnak. A brómozási reakció ideje 70 perc és 6 óra között változik. Jóllehet a brómozószer nagy feleslegben alkalmazzzák, a reakció nem szelektív és a reakcióban marad átalakulatlan kiindulási anyag. A kiindulási anyag jó része elbomlik és azonosíthatatlan, sötét színű, részben gyantás termékek keletkeznek. A 2-bróm- α -ergokriptin mellől az átalakulatlan kiindulási anyagot és a melléktermékeket oszlopkromatográfián választják el. Termelést nem adnak meg a leírásban.

A 2 752 532 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban foglaltak szerint az α -ergokriptint inert atmoszférában, például nitrogéngázban, pirrolidon-hidrottribromiddal vagy N-bróm-szaharinnal, valamilyen ciklikus éterben, egy gyök-iniciátor jelenlétében szobahőmérsékleten, vagy kissé magasabb hőmérsékleten brómozzák. A nyers reakcióelegyből a terméket csak különleges adszorbens alkalmazásával végzett oszlopkromatográfiás tisztítás után tudják izolálni. A brómozást 55 °C és szobahőmérséklet között végzik: 50 °C-on 30 perc alatt lejátszódik a reakció, de szobahőmérsékleten 2 napig kell a reakcióelegyet állni hagyni. A szabadalmi leírásban közölt példákban 78-87%-os termelést adnak meg. Reprodukáltuk az előzőekben ismertetett eljárást és tapasztalataink nem igazolták a közölt termelési adatokat, ugyanis a kiindulási α -ergokriptin elfogyott a reakció során, de a kívánt 2-bróm- α -ergokriptin mellett 20-30%-ban egy ismeretlen szerkezetű melléktermék és 5-10%-ban 2-bróm- α -ergokriptinin keletkezett. Ezekről a vegyületekről csak a már említett különleges oszlopkromatográfiás tisztítással sikerült megszabadulnunk.

Összefoglalva, az előzőekben ismertetett eljárások közös hátránya, hogy a reakcióidők hosszúak, a kitermelés a kívánt brómozott termék tekintetében nem kvantitatív, továbbá a termék oszlopkromatográfiás tisztítása szükséges. Az oszlopkromatográfiás tisztítás pedig iparilag igen nehézkesen valósítható meg.

Előnyösebb eljárást irtunk le 2-bróm- α -ergokriptin előállítására 193 317 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásunkban. Eljá-

rásunk szerint az α -ergokriptin brómozását vízmentes dimetil-szulfoxidos közegben, száraz hidrogénbromid gázzal szobahőmérsékleten végezzük. A brómozási reakció az eddig ismert eljárásokkal összehasonlítva sokkal rövidebb idő alatt lejátszódik, és a brómozás szelektíven az ergolin-váz 2-es szénatomján következik be.

Az eljárás hátránya mindezek mellett az, hogy a reakció az erős savas közeg következtében eléggé agresszív, ehhez pedig különleges berendezés szükséges. Bizonyos mértékig nehézséget jelent az is, hogy szigorúan ügyelni kell a reakcióelegy víztartalmára: a víztartalom egy határon túli növekedése ugyanis elősegíti a nem kívánatos melléktermékképződést.

A jelen találmány célkitűzése az volt, hogy olyan szelektív halogénezési eljárást dolgozzunk ki, amely az ergolin-váz 2-es szénatomon történő halogénezésére az eddig ismertetett halogénezési eljárásoknál előnyösebben alkalmazható.

A találmány szerinti új halogénezési eljárásban az ergolin-származékok szelektív halogénezését dimetil-szulfoxidból, valamilyen trialkil-halogén-szilánból vagy triaril-halogén-szilánból és adott esetben valamilyen haloidsavból álló új halogénező rendszer alkalmazásával végezzük. A trialkil- és triaril-halogén-szilán vegyületekre vonatkozóan nem találtunk olyan irodalmi hivatkozást, ahol ezeket a vegyületeket szén-hidrogén kötésből közvetlenül történő szén-halogén kötés kialakítására alkalmazták volna.

A fenti halogénezett szilán származékok alkalmazása a cukorkémiában ismert, ahol a szén-halogén kötés kialakítását egy előzetesen kialakított acetoxi-csoport hasításán keresztül valósítják meg [Chem. Ber. 113, 3075-3085 (1980)]. A fenti irodalom kitér a trimetil-jódszilán és a trimetil-brómszilán alkalmazására. A leírt reakcióban inert oldószer, például toluolt alkalmaznak. A reakcióidő több órás és a reakciót magas, 80 °C körüli hőmérsékleten hajtják végre.

A 3 992 422 számú USA-beli szabadalmi leírásban sztereoidok klórozását és brómozását végzik trialkil-klór- illetve triaril-brómszilánnal. A szén-halogén kötés kialakítását az előzetesen kialakított acil-származék hasításával valósítják meg.

John W. Gillard és Mervyn Israel (Tetrahedron Letters, 22, 513-516) anomer glikozil acetátokat brómoznak trimetil-brómszilánnal. Ebben a reakcióban is először C-O kötést hasítanak, és utána alakítják ki a C-halogén kötést.

A találmány szerinti eljárásban az ergolin származékok halogénezését szelektíven a 2-es szénatomon valósítjuk meg, ahol szén-hidrogén kötésből közvetlenül szén-halogén kötést alakítunk ki. A halogénezést a trialkil- vagy triaril-halogén-szilán vegyület mennyiségére nézve feleslegben vett dimetil-

-szulfoxid és adott esetben valamilyen haloidsav alkalmazásával végezzük. Ebben a reakcióban a dimetil-szulfoxid nem tekinthető inert oldószernek. Trialkil-halogén-szilánként például trimetil-klórszilánt, trietil-klórszilánt, tri-n-propil-klórszilánt, tri-n-butil-klórszilánt, illetve -bróm- vagy -jódszilánt, előnyösen trimetil-klór-, bróm- illetve jódszilánt, triaril-halogén-szilánként például trifenil-klórszilánt, -bróm vagy jódszilánt alkalmazhatunk. Haloidsavként hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot vagy hidrogén-jodidot alkalmazhatunk, melyeknek mennyisége a kiindulási alkaloid mólszámára vonatkoztatva körülbelül 0,1-1 ekvivalensnyi lehet. Alkalmazsukkal a halogénezési reakció szelektivitása jobb, a reakciósebesség megnő.

A halogénezés szobahőmérsékleten, 5-20 perc alatt megy végbe. Az alkalmazott halogénező rendszer igen enyhe reakciókörülményeket biztosít, így a reakció végrehajtásához semmiféle különleges berendezés nem szükséges, az eljárás ipari méretekben igen jól használható. További előnyt jelent, hogy alkalmazott eljárásunk kevésbé érzékeny a dimetil-szulfoxid víztartalmára, ami az ipari megvalósítás szempontjából előnyös.

A nagy szelektivitású és mellékreakcióktól mentes halogénezési reakció 90-95%-os termeléssel játszódik le, így a reakcióelegy feldolgozása, tisztítása egyszerű, nincs szükség a korábbi eljárásokban többnyire elkerülhetetlen kromatográfiás elválasztásokra.

A találmányt az alábbiakban ismertetjük részletesen.

A találmány szerinti eljárásban a megfelelő kiindulási (II) általános képletű ergolin-származékokat vagy a többféle (II) általános képletű ergolin-származékot együtt tartalmazó nyers alkaloid keveréket halogénezzük, majd kívánt esetben a kapott megfelelő halogénezt ergolin-származékokat szétválasztjuk.

A találmány szerinti eljárásban a halogénezést szobahőmérsékleten hajtjuk végre, a következőképpen: a dimetil-szulfoxidhoz a kiindulási alkaloid vagy alkaloid-keverék mólszámára vonatkoztatva 6-12 ekvivalensnyi fenti trialkil- vagy triaril-halogén-szilán vegyületet adunk, ezt az elegyet inert, így például nitrogén vagy argon atmoszférában 5-15 percig keverjük. Ehhez az elegyhez adjuk a kiindulási vegyület dimetil-szulfoxidban készült oldatát és a reakcióelegyet 5-20 percig keverjük. Amennyiben a halogénezési eljárás során haloidsavat is alkalmazunk, akkor az illető haloidsav gáznak a kiindulási alkaloid vagy alkaloid-keverék mólszámára vonatkoztatott körülbelül 0,1-1 ekvivalensnyi mennyiségét dimetil-szulfoxidban elnyeletjük, és az így készült oldatot az alkalmazott trialkil-halogén-szilán, vagy triaril-halogén-szilán beadagolása előtt adjuk az oldószerhez. A reakció lejárásának után - amelyet vékonyrétegkromatográfiával követünk - az elegyet

vizre öntjük, valamilyen bázissal, például nátrium-hidroxiddal, nátrium-hidrogénkarbonáttal, ammónium-hidroxiddal, előnyösen ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk, majd valamilyen vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, valamilyen klórozott szénhidrogénnel, vagy aromás szénhidrogénnel, előnyösen például metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátriumsulfát vagy magnézium-sulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk: szükség esetén átkristályosítással vagy kromatográfiával tisztítjuk.

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületek kinyerését úgy végezhetjük, hogy a reakcióelegyből a katalizátort kiszűrjük, és az így kapott oldatot bepároljuk, majd a maradékot valamilyen vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, például diklór-metán, kloroform, diklór-etán, benzol, toluol, elkeverjük, kívánt esetben lúgosítjuk, előnyösen 5%-os vizes nátrium-karbonát oldattal, elválasztjuk, majd vízzel mossuk, szárítás után bepároljuk. A párlási maradékként nyers terméket kívánt esetben átkristályosítással tisztítjuk.

Az olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületek esetén, ahol R_s helyén $-CO-NH-(a)$ általános képletű csoport van, lehetséges az „inin” diasztereomer forma. Ha az a) eljárásban „inin” diasztereomer formát használunk kiindulási anyagként, vagy nyers alkaloidkeveréket - amelyben az „in” forma mellett „inin” forma is lehetséges - a halogénezt „inin” származékokat a következő módon, savas közegben való epimerizálással alakíthatjuk át a gyógyászatiilag hatásos „in” formává: a 2-halogénezt in-inin báziskeveréket, vagy különböző 2-halogénezt inin bázisok keverékeit acetón-metilalkohol keverékében oldjuk, majd a homogén oldathoz jégecetét és foszforsavat adunk. A reakcióelegyet megmelegítjük. A kivált 2-halo-in kristályokat egy éjszakán át tartó állás után szűréssel elkülönítjük és acetonnal mossuk.

Az anyalúgot és az acetonos mosóoldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, 5%-os borkósavas oldatban oldjuk, aktiv szénrel derítjük, szűrjük, majd ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A kivált 2-halo-inin bázist vagy báziskeveréket szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, és a fentiekben leírt módon újra epimerizáljuk. Az epimerizációt többször ismételhetjük és természetesen a halogénezés előtt is elvégezhetjük.

A 2-halo-in foszfát sóból a bázis felszabadítását a következő módon végezzük: a 2-halo-in-foszfátot ecetsav-acetón-víz elegyében oldjuk és kálium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A 2-halo-in-bázist metilén-kloridos extrakcióval izoláljuk.

Ha a kiindulási anyagként valamilyen nyers alkaloidkeveréket alkalmaznak, a keletkezett 2-halogénezt alkaloid keveréket bá-

zisként izoláljuk, majd kromatográfiával választjuk el a kívánt 2-halogénezett-alkaloidot az egyéb kisérő 2-halogénezett-alkaloid származékoktól.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárásokat szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoz-nánk.

1. példa

2-Bróm-lizergol

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés mellett 2 g trimetil-bróm-szilánt adagolunk és a reakcióelegyet 15 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 g lizergol 15 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 perces keverés után 150 ml jeges vízre öntjük és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk, majd háromszor 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist háromszor 20 ml 10%-os nátrium-klorid oldattal visszarázzuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük végül csökkentett nyomáson bepároljuk.

Termelés: 0,8 g (0,00277 mól) 70,5%.

Olvadáspont: 193 °C.

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ = 310 nm.

^1H NMR (DMSO + CDCl_3) ppm

2,48 (sz, 3H, N- CH_3), 3,60 (d, 2H; CH_2 -OH), 6,30 (sz, 1H; olefin), 6,95 (sz, 3H; aromás hidrogének)

IR (KBr) cm^{-1} 3160 (indol-NH); 780 (aromás def.)

2. példa

2-Bróm-elimoklavin

Mindenben az 1. példában megadottak szerint járunk el, 1 g elimoklavin felhasználásával.

Termelés: 0,76 g (0,0026388 mól) 68,2%.

Olvadáspont: 216 °C.

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ = 287 nm.

^1H NMR (DMSO) ppm:

2,55 (sz, 3H; N CH_3), 3,95 (sz; 2H; $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6,18 (sz; 1H; olefin), 6,89 (m, 3H; aromás hidrogének).

IR (KBr) cm^{-1} : 3180 (indol NH), 780 (aromás def.).

3. példa

2-Klór-lizergol

1 g lizergolt mindenben az 1. példa szerint eljárva halogénezünk, de trimetil-bróm-szilán helyett 1,7 g trimetil-klór-szilánt alkalmazunk és az 1. példában megadottak szerint izoláljuk a terméket.

Termelés: 0,73 g (0,0025347 mól) 64,4%.

Olvadáspont: 207 °C.

^1H NMR (CDCl_3 + DMSO- d_6) ppm.: 2,45 (sz; eH; N- CH_3), 3,55 (d, 2H; $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6,25 (sz, 1H, olefin), 6,97 (sz, 3H, aromás hidrogének)

IR: (KBr) cm^{-1} 3160 (indol-NH); 1610 (aromás mag) 780 (aromás def.).

4. példa

2-Klór-lizergol-foszfát

20 ml dimetil-szulfoxidhoz adunk 6 ml dimetil-szulfoxidos sósav oldatot, amely úgy készül, hogy a dimetil-szulfoxidban elnyelünk a halogénezendő anyag mólszármára számítva 0,6 ekvivalensnyi sósavgázt, majd keverés mellett 1,7 g trimetil-klór-szilánt adagolunk az elgyhez és 15 percig keverjük. Az 1,4 g lizergol-foszfát beadagolása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 10 percig, majd ötszörös térfogatú telített sós vízre öntjük és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, kétszer 10 ml vízzel mossuk. A kapott csapadékot 50 °C-on oldjuk 50 ml 4%-os vizes foszforsav oldatban. A szobahőmérsékletre hűtött oldatból megkezdődik a 2-klór-lizergol-foszfát kiválása. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk.

Termelés: 1,2 g (0,0031 mól) 78,9%.

Olvadáspont: 248 °C.

5. példa

2-Bróm-lizergol

1 g lizergol-foszfátból kiindulva a 4. példában megadottak szerint járunk el. A kiindulási anyagra számolva 0,4 ekvivalens, dimetil-szulfoxidban elnyeletett hidrogén-bromid gáz és 2,2 ml trimetil-bróm-szilán elegyével bromozunk.

Termelés: 1,0 g (0,00233 mól) 82%.

A fizikai adatok az 1. példában közöltekkel azonos.

6. példa

2-Klór-elimoklavin

Mindenben az 1. példában megadottak szerint járunk el, 1 g elimoklavin felhasználásával.

Termelés: 0,61 g (0,002119 mól) 53,79%.

Olvadáspont: 199 °C.

^1H NMR: (CDCl_3 + DMSO d_6) ppm.: 2,45 (sz; 3H; N CH_3), 3,95 (sz; 2H; $-\text{CH}_2\text{OH}$), 6,24 (sz; 1H; olefin), 6,89 (m; 3H aromás hidrogén).

IR (KBr) cm^{-1} 8180 (indol-NH), 780 (aromás def.).

7. példa

2-Jód-lizergol

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés mellett 2,3 g trimetil-jód-szilánt adagolunk és 5 percig keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 1 g lizergol 15 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adagoljuk az elegyhez. A reakcióelegyet 15 perces keverés után vízre öntjük, és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, háromszor 20 ml vízzel mossuk, szárítjuk.

Termelés: 1,1 g (0,002913 mól) 74%.

^1H NMR: (CDCl_3 + DMSO d_6) ppm.: 2,46 (sz; 3H; N- CH_3), 3,97 (sz; 2H; CH_2 -OH), 6,29 (sz; 1H; olefin), 6,96 (m; 3H; aromás hidrogének).

IR (KBr) cm^{-1} 3160 indol NH; 1610 (aromás váz).

8. példa

1-Metil-elimoklavin

6 ml dimetil-szulfoxidban 0,8 g finoman porított kálium-hidroxidot szuszpendálunk, majd 10 perces keverés után 1 g elimoklavint adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 45 percig keverjük 15-20 °C hőmérsékleten, majd 0,25 ml metil-jodid beadagolása után 25-30 °C hőmérsékleten az elegyet további 45 percig keverjük. A reakcióelegyet 150 ml jeges vízre öntjük és a kivált csapadékot szűrjük, háromszor 10 ml vízzel mossuk, szárítjuk, végül 15-szörös mennyiségű Kieselgél töltetű oszlopon kloroform-metilalkohol 8:2 arányú elegyével kromatografáljuk, acetontól kristályosítjuk.

Termelés: 0,6 g (0,0022 mól) 56%.

Olvadáspont: 210-211 °C.

9. példa

1-Metil-lizergol

1 g lizergolt mindenben a 8. példa szerint eljárva metilezünk és izoláljuk a terméket.

Termelés: 0,65 g (0,00236 mól) 60%.

Olvadáspont: 216-217 °C.

10. példa

1-Metil-2-klór-lizergol-maleinát

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés mellett 1,7 g trimetil-klór-szilánt adagolunk, és az elegyet 15 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 g 1-metil-lizergol 15 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 15 perces keverés után 150 ml jeges vízre öntjük, és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, háromszor 20 ml vízzel mossuk, szárítjuk, végül 15-szörös mennyiségű Kieselgél töltetű oszlopon 8:2 arányú kloroform-metilalkohol eluenssel kromatografáljuk, és az 1-metil-klór lizergol maleinát sóját metilalkoholból választjuk le.

Termelés: 1,17 g (0,00280 mól) 75,7%.

Olvadáspont: 205-209 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm.: 3,05 (sz; 3H; NCH_3), 3,55 (sz; 2H; $-\text{CH}_2$ -OH), 3,72 (sz; 3H; indol NCH_3), 6,07 (sz; 2H; olefin hidrogének maleinsav), 6,58 (sz; 1H; olefin), 7,21 (m, 3H; indol).

IR (KBr) cm^{-1} : 3550-3100 (OH); 2800-2800 (protonált nitrogén) 1700-1530 (CO-) 1582 (aromás váz) 783 (aromás def.).

11. példa

1-Metil-2-klór-elimoklavin

1 g 1-metil-elimoklavint a 10. példában megadottak szerint eljárva klórozunk és metilalkoholból kristályosítva izoláljuk az 1-metil-2-klór-elimoklavint.

Termelés: 0,79 g (0,00258 mól) 69,2%.

Olvadáspont: 186-189 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,31 (sz; 3H; NCH_3), 3,63 (sz, 3H, indol NCH_3), 3,98 (sz, 2H, $-\text{CH}_2$ -OH), 6,29 (sz, 1H, olefin), 7,15 (m, 3H, aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2820 (indol NCH_3), 1607 (aromás váz), 780 (aromás def.).

12. példa

8-Acetil-lizergol

1 g lizergolt oldunk 5 ml ecetsavban és ehhez adunk 15 ml jégecet. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A reakció lejárás után az elegyet ötszörös térfogatú vízzel lúgosítjuk, és jeges hűtés mellett, ammónium-hidroxiddal pH = 7-7,5 értékre lúgosítjuk, háromszor 20 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml vízzel extraháljuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk.

Termelés: 1,1 g (0,00374 mól) 95%.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,1 (sz, 3H; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$); 2,55 (sz, 3H; N- CH_3); 4,05 (sz, 2H; CH_2 -O-); 6,41 (sz; 1H olefin) 7,12 (m; 4H; aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2780 (N melletti alifás);
1730 (észter karbonil) 1260 (észter C-O-C);
1600-1575 (aromás mag).

13. példa

8-Acetil-elimoklavin

1 g elimoklavint mindenben a 12. példában megadottak szerint eljárva acilezünk, és izoláljuk a terméket.

Termelés: 1,08 g (0,00366 mól) 93%.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,05 (sz; 3H; O-COCH₃); 2,45 (sz, 3H, NCH₃); 4,55 (sz; 2H; -CH₂-O); 7,35 (sz, 4H, aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2780 (N melletti alifás); 1725 (észter karbonil); 1250 (észter C-O-C); 1600-1570 (aromás mag).

14. példa

2-Klór-8-acetil-lizergol

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés mellett adagolunk 2,0 ml trimetil-klór-szilánt, és 15 perces keverés után 1 g 0-acetil-lizergol 5 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 20 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 140 ml vízre öntjük, és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. Ezután háromszor 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A párlási maradékot Kieségél töltetű oszlopon 7:3 arányú benzol:acetone eluens alkalmazásával izoláljuk, a terméket dietil-éterből kristályosítjuk.

Termelés: 0,8 g (0,0025 mól) 71%.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,05 (sz; 3H; O-COCH₃); 2,60 (sz, 3H; NCH₃); 4,05 (sz, 2H, CH₂-O-); 6,51 (sz, 1H, olefin), 7,2 (m, 3H, aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2780 (N melletti alifás); 1720 (észter karbonil); 1263 (észter C-O-C).

15. példa

2-Klór-8-acetil-elimoklavin

1 g 0-acetil-elimoklavint mindenben a 14. példa szerint eljárva halogénezzük, és izoláljuk a terméket.

Termelés: 0,75 g (0,00234 mól) 67%.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,15 (sz, 3H; -C-CH₃); 2,6 (sz, 3H; NCH₃); 4,65 (sz, 2H; CH₂-O-) 7,31 (m, 3H; aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 1726 (észter karbonil) 1256 (észter C-O-C).

16. példa

2-Bróm-8-acetil-lizergol

1 g 0-acetil-lizergolt a 14. példában leírtak szerint eljárva reagáltatunk 3,2 ml trimetil-bróm-szilánnal. A reakcióelegyet feldolgozását és az anyag izolálását a 13. példában leírtak szerint végezzük.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,2 (sz, 3H; COCH₃); 2,65 (sz, 3H, NCH₃); 4,15 (sz, 2H, CH₂-) 6,60 (sz, 1H; olefin), 7,2 (m, 3H, aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 1730 (észter karbonil); 1260 (észter C-O-C).

17. példa

1,8-Diacetil-lizergol

1,5 g lizergolt oldunk 300 ml vízmentes metilén-kloridban és keverés mellett 4,8 g porított kálium-hidroxidot, valamint 1,28 g tetrabutil-ammonium-szulfátot és 6,6 ml acetil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyből az oldhatatlan részeket kiszűrjük, a metilén-kloridos fázist kétszer 60 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal extraháljuk. Az 1,8-diacetil-lizergolt Kieségél töltetű oszlopon 7:3 arányú benzol:acetone eluens alkalmazásával oszlopkromatográfiásan izoláljuk.

Termelés: 1,1 g (0,00325 mól) 55%.

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,1 (sz, 3H; COCH₃); 2,55 (sz; 3H; NCH₃); 2,8 (sz, 3H; COCH₃); 4,05 (sz, 2H; CH₂-O-); 6,41 (sz, 1H, olefin); 7,15 (m; 4H; aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2790 (N melletti alifás); 1730 (észter karbonil); 1690 (savamid karbonil); 1260 (észter COC).

18. példa

1,8-Diacetil-elimoklavin

Kiindulási anyagként 2 g elimoklavint alkalmazva mindenben a 17. példában leírtak szerint járunk el.

Termelés: 1,6 g (0,0047 mól) 60%.

Olvadáspont: 149-150 °C

^1H NMR (CDCl_3) ppm.: 2,1 (sz, 3H; O-COCH₃); 2,45 (sz; 3H; -NCH₃); 2,78 (sz, 3H; O-COCH₃); 4,48 (sz, 2H; -CH₂-O); 6,43 (sz; 1H; olefin); 7,13 (m; 4H aromás).

IR (KBr) cm^{-1} 2780 (N melletti alifás); 1726 (észter karbonil); 1695 (savamid karbonil); 1260 (észter C-O-C), 1605-1780 (aromás mag), 780 (aromás def.).

19. példa

1,8-Diacetil-2-klór-lizergol

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés közben beadagolunk 1,9 g trimetil-klór-szilánt, és 15 perces keverés után 1 g 1,8-diacetil-lizergol 5 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatával adjuk hozzá. A reakcióelegyet 25 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 140 ml vízre öntjük. Ezután ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk, és háromszor 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szűrjük, szűrjük és csökkentett nyomáson szárítjuk. A bepárlási maradékot Kieselgel töltetű oszlopon 7:3 arányú benzol:acetone eluens alkalmazásával izoláljuk. A terméket dietil-éterből kristályosítjuk.

Termelés: 0,85 g (0,00228 mól) 77%.

Olvadáspont: 104-107 °C.

¹H NMR (CDCl₃) ppm.: 2,1 (sz, 3H; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$); 2,55 (sz; 3H; N-CH₃); 2,71 (sz; 3H; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$); 4,05 (sz; 2H; $-\text{CH}_2\text{OH}$); 6,41 (sz; 1H; olefin); 7,11 (m; 3H; aromás).

IR (KBr) cm⁻¹ 2780 (N melletti alifás), 1730 (észter karbonil) 1690 (savamid karbonil), 1263 (észter C-O-C), 1600-1575 (aromás mag), 780 (aromás def.).

20. példa

1,8-Diacetil-2-klór-elimoklavín

1,0 g 1,8-diacetil-elimoklavint mindenben a 19. példában megadottak szerint eljárva alakítunk 1,8-diacetil-2-klór-elimoklavinná és izoláljuk a terméket.

Termelés: 0,78 g (0,0021 mól) 71%.

Olvadáspont: 105-107 °C.

¹H NMR (CDCl₃) ppm.: 2,05 (sz; 3H; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-\text{COCH}_3$); 2,45 (sz; 3H; $-\text{NOCH}_3$); 2,71 (sz; 3H; $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3-\text{COCH}_3$); 4,55 (sz; 2H; $-\text{CH}_2-\text{O}$); 7,21 (m; 3H; aromás).

IR (KBr) cm⁻¹ 2780 (N melletti alifás), 1726 (észter karbonil), 1690 (savamid karbonil), 1257 (észter C-O-C) 1598-1573 (aromás mag), 780 (aromás def.).

21. példa

1,8-Diacetil-2-bróm-lizergol

1,0 g 1,8-diacetil-lizergolt a 19. példában megadottak szerint eljárva halogénezünk, trimetil-klór-szilán helyett 3,2 ml trimetil-bróm-szilánt alkalmazva.

Termelés: 0,9 g (0,0021 mól) 73%.

¹H NMR (CDCl₃) ppm.: 2,15 (sz, 3H,

$\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$); 2,6 (sz, 3H, NCH₃); 2,8 (sz; 3H; $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$); 4,1 (sz, 2H; $-\text{CH}_2-$); 6,51 (sz, 1H, olefin); 7,2 (m, 3H aromás).

IR (KBr) cm⁻¹ 2780 (N melletti alifás); 1730 (észter karbonil); 1690 (savamid karbonil); 1260 (észter C-O-C), 1600-1570 (aromás mag).

22. példa

1-Metil-2-klór-10-metoxi-6-metil-ergolin-8-metanol

20 ml dimetil-szulfoxidba keverés közben beadagolunk 2,5 ml trimetil-klór-szilánt és 15 perces keverés után, 1 g 1-metil-10-metoxi-6-metil-ergolin-8-metanol 5 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 25 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd 140 ml vízre öntjük. Ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk és háromszor 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szűrjük, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot acetoneból kristályosítjuk.

Termelés: 0,87 g (0,0026 mól) 78%.

Olvadás: 252 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆ + TFA) ppm.: 2,50 (sz, 3H; N-CH₃); 2,85 (sz, 3H; $-\text{O}-\text{CH}_3$); 3,55 (m, 2H; $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,73 (sz, 3H; indol-N-CH₃); 7,13-7,44 (m; 3H, aromás).

IR: (KBr) cm⁻¹ 2910 (OCH₃); 2820 (indol CH₃); 780 (aromás halogén).

23. példa

2-Klór-nicergolin

1 g nicergolint a 22. példában leírtak szerint eljárva reagáltatunk 1,6 ml trimetil-klór-szilánnal, és a terméket benzol-aceton 7:3 arányú eluenssel Kieselgel töltetű oszlopon történő kromatográfiával izoláljuk.

Termelés: 0,65 g (0,00125 mól) 60%.

¹H NMR (CDCl₃) ppm.: 2,48 (sz; 3H; N-CH₃); 2,53 (sz; 3H; O-CH₃); 3,74 (sz; 3H; indol N-CH₃); 7,0-7,28 (m; 3H; aromás hidrogének, indol); 8,45 (t; 1H; aromás H); 8,9 (d; 1H; aromás H); 9,2 (d; 1H; aromás H).

24. példa

2-Bróm-agroklavín

1 g agroklavint a 22. példában leírtak szerint reagáltatunk 3,2 ml trimetil-bróm-szilánnal és a 25. példában megadottak szerint izoláljuk a terméket.

Termelés: 1,1 g (0,00347 mól) 82,6%.
Olvadáspont: 195 °C.

25. példa

2-Bróm-lizergsav-metilészter

1 g lizergsav-metilésztert a 22. példában leírtak szerint reagáltatunk 2,7 ml trimetil-bróm-szilánnal, majd Kieselgel töltetű oszlopon benzol:aceton 7:3 eluenssel történő kromatográfia után benzolból kristályosítjuk.

Termelés: 0,7 g (0,00194 mól) 55%.
Olvadáspont: 177-178 °C.
[α]_D²⁰ = +41° (c = 1, kloroform).

26. példa

2-Bróm- α -ergokriptin

40 ml vizmentes dimetil-szulfoxidhoz 1,3 ml trimetil-bróm-szilánt adunk (melynek mennyisége a bromozandó 2-ergokriptinre vonatkoztatva 6 ekvivalens) és szobahőmérsékleten keverjük 15 percig. A fenti oldathoz adunk 1 g (0,001739 mól) α -ergokriptint és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 10 percig, majd 200 ml jeges vízre öntjük és ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. A vizes oldatot háromszor 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves fázist háromszor 30 ml 10%-os nátrium-klorid oldattal visszarázzuk. A diklór-metános oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban 10 ml-re besűrítjük, 10 g diklórmetán-etil-acetát 1:1 arányú elegyével nedvesített alumíniumoxid tölteten átcsurgatjuk. Az első 50 ml-ben lejövő (2-bróm- α -ergokriptin tartalmú) frakciót szárazra pároljuk, oldjuk 10 ml diklór-metánban és 30 ml diizopropiléter hozzáadása után atmoszférikus körülmények között felére sűrítjük. A kivált fehér kristályokat szűrjük, mossuk, szárítjuk.

Termelés: 1,06 g (0,001617 mól) 93% 2-bróm- α -ergokriptin.
Olvadáspont: 218 °C.
[α]_D²⁰ = +95° (c = 1, CH₂Cl₂).

27. példa

2-Bróm- α -ergokriptin-metánszulfonát

1,06 g (0,001617 mól) 2-bróm- α -ergokriptin bázist 20 ml diklór-metánban oldunk és ehhez adunk 30 ml metil-etil-ketont. Számitott mennyiségű (molekvivalens) metánszulfonsav (0,152 g) hozzáadására a 2-bróm- α -ergokriptin kiválik. A kivált kristályokat szűrjük, 5 ml metil-etil-ketonnal mossuk, szárítjuk.

Termelés: 1,1 g (0,001466 mól) 90,6% 2-bróm- α -ergokriptin metánszulfonát.
Olvadáspont: 192-196 °C.
[α]_D²⁰ = +95° (c = 1, CH₂Cl₂:MeOH 1:1).

28. példa

2-Bróm- α -ergokriptin

1 g α -ergokriptin foszfátot a 26. példában leírtak szerint eljárva bromozunk 2,0 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm- α -ergokriptin-bázist.

Termelés: 0,9 g (0,001359 mól) 91,5%.
Olvadáspont: 218 °C.
[α]_D²⁰ = -195° (c = 1, CH₂Cl₂).

29. példa

2-Bróm- α -ergokriptin

1000 ml vizmentes dimetil-szulfoxidhoz adunk 9,1 ml trimetil-bróm-szilánt és szobahőmérsékleten keverjük 15 percig. Ehhez adunk 10 g α -ergokriptint és ergozin bázis keveréket, melynek összetétele a következő: 64,2% α -ergokriptin bázis, 28,46% ergozin bázis, 2,78% α -ergokriptinin bázis, 1,96% ergozinin bázis. 20 perc keverés után az elegyet 5 liter jeges vízre öntjük, majd ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk. Háromszor 500 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist háromszor 200 ml 10%-os nátrium-klorid oldattal visszarázzuk. A diklór-metános oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot Kieselgel töltetű oszlopon etil-acetát eluenssel kromatografáljuk.

Termelés: (a kiindulási báziskeverékre számolva) 6,3 g (0,00967 mól) 87% 2-bróm- α -ergokriptin.

Olvadáspont: 218 °C.
2,9 g (0,0046 mól) 89% 2-bróm-ergozin.
Olvadáspont: 183-185 °C.

30. példa

2-Bróm- α -ergokriptin

10 g α -ergokriptin-foszfát és ergozin-foszfát keveréket (melynek összetétele: α -ergokriptin bázis 48,9%, α -ergokriptinin bázis 1,9%, ergozin bázis 28,2%, ergozinin bázis 1,3%), a 29. példában leírtak szerint eljárva bromozunk 20 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm- α -ergokriptint.

Termelés: 4,7 g (0,007243 mól) 85%.
Olvadáspont: 218 °C.
[α]_D²⁰ = -195° (c = 1, metilén-klorid).

31. példa

2-Bróm- α -ergokriptinin

1 g α -ergokriptinin bázist a 26. példában leírtak szerint eljárva 1,4 ml trimetil-bróm-szilánnal bromozunk és a példában leírtak szerint izoláljuk a 2-bróm- α -ergokriptinin bázist.

Termelés: 1,0 g (0,00151 mól) 87%.

Olvadáspont: 173-184 °C.

$[\alpha]^{20}_D = +143^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

32. példa

2-Bróm- α -ergokriptinin-oxalát

1 g 2-bróm- α -ergokriptinint 10 ml etilalkoholban oldunk és keverés mellett 1,01 ekvivalens, 0,14 g oxálsav 4 ml etilalkoholban készült oldatát adagoljuk hozzá. A kivált kristályokat szűrjük, mossuk, szárítjuk.

Termelés: 0,9 g 2-bróm- α -ergokriptinin-oxalát 89%.

Olvadáspont: 183-185 °C.

$[\alpha]^{20}_D = 384^\circ$ (c = 1, piridin).

33. példa

2-Bróm-ergozin

A 26. példa szerint eljárva 1 g ergozint bromozunk 1,4 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm-ergozint.

Termelés: 1,1 g (0,001716 mól) 94%.

Olvadáspont: 183-185 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -91,6^\circ$ (c = 1, metilalkohol).

34. példa

2-Bróm-ergotamin

A 26. példa szerint eljárva 1 g ergotamint bromozunk 1,4 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm-ergotamint.

Termelés: 1,03 g (0,001564 mól) 91%.

Olvadáspont: 195-197 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -163^\circ$ (c = 1, kloroform).

35. példa

2-Bróm-ergokrisztin

A 26. példa szerint eljárva 1 g ergokrisztint bromozunk 1,4 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm-ergokrisztint.

Termelés: 1,0 g (0,00146 mól) 89%.

Olvadáspont: 183-187 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -189^\circ$ (c = 1, kloroform).

36. példa

2-Bróm-ergokornin

A 26. példa szerint eljárva 1 g ergokornint bromozunk 1,4 ml trimetil-bróm-szilánnal és izoláljuk a 2-bróm-ergokornint.

Termelés: 1,0 g (0,001548 mól) 87%.

Olvadáspont: 187-193 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -215^\circ$ (c = 1, kloroform).

37. példa

2-Bróm- α -ergokriptinin epimerizálása

2 g 2-bróm- α -ergokriptinint 9,0 ml acetonnal és 1,0 ml metilalkoholban oldunk. Az elegyhez keverés közben szobahőmérsékleten 0,4 ml jégecetet és 0,2 ml koncentrált foszforsavat adva, azt három óra hosszat keverjük +55 °C-on, majd egy éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat szűrjük, háromszor 10 ml acetonnal mossuk, szárítjuk.

Termelés: 1,94 g (0,00258 mól) 74%.

Olvadáspont: 191-194 °C.

Szekunder 2-bróm- α -ergokriptin foszfát kinyerése:

Az egyesített acetonos mosólevet és anyalúgot csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott anyagot 15 ml 5%-os borkősav oldatban feloldjuk és 0,5 g aktív szénrel szobahőmérsékleten derítjük, az aktív szénrel szűrjük, kétszer 4 ml 5%-os borkősav oldattal mossuk. A szűrletet ammónium-hidroxiddal pH = 8-9 értékre lúgosítjuk és a kivált bázist szűrjük, háromszor 10 ml vízzel mossuk, szárítjuk. A fentiekben megadott módon epimerizáljuk.

Termelés: 0,3 g (0,0004 mól) 11,5%.

38. példa

2-Bróm-dihidro-ergotamin

1 g dihidro-ergotamin bázist mindenben a 30. példában megadottak szerint eljárva reagáltatunk trimetil-bróm-szilánnal és acetonos kristályosítás után izoláljuk a 2-bróm-dihidro-ergotamint.

Termelés: 0,95 g (0,00143 mól) 83,6%.

Olvadáspont: 189-199 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 2-halogénezett ergolin-származékok - ahol
X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom;
R₁ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanóil-csoport és

- R₂, R₃, R₄ jelentése hidrogénatom, vagy R₂ és R₃, illetve R₃ és R₄ jelentése együtt kettős kötés és
- R₅ jelentése hidroxi-metil-, metoxi-karbonil-, CH₂-OR csoport - ahol R 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot jelent - vagy -CO-NH-(a) csoport, ahol az (a) képletben R' jelentése metil- vagy izopropil-csoport, R'' jelentése benzil-, izopropil- vagy izobutil-csoport;
- R₁ jelentése metil-csoport és
- R₂ jelentése metoxi-csoport,
- R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom,
- R₅ jelentése hidroxi-metil- vagy -CH₂-OR csoport - ahol R 5-bróm-nikotinoil-csoportot jelent;
- R₁ jelentése hidrogénatom és
- R₂ hidrogénatom jelentése mellett R₃ és R₄ jelentése együtt kettős kötés,
- R₅ jelentése metil-csoport - valamely (II)

- általános képletű vegyület - ahol R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fenti - vagy többféle (II) általános képletű vegyületet tartalmazó nyers ergot-alkaloid báziskeverék halogénezésével történő előállítására azzal jellemezve, hogy a halogénezést dimetil-szulfoxid, a kiindulási halogénezendő vegyület mólszámára nézve 6-12 ekvivalens tri-(1-4 szénatomos)-alkil-halogén-szilán vagy trifenil-halogén-szilán vegyület - ahol a halogén klór-, bróm- vagy jódatomot jelent - és adott esetben a halogénezendő vegyület mólszámára nézve 0,1-1 ekvivalens haloidsav - ahol a haloid jelentése klorid, bromid vagy jodid - alkalmazásával szobahőmérsékleten hajtjuk végre és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületeket szétválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy tri-1-4 szénatomos-alkil-halogén-szilán vegyületként trimetil-klór-, trimetil-bróm- vagy trimetil-jód-szilánt alkalmazunk.

2 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

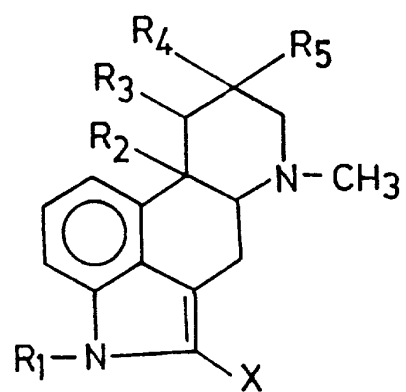
89.1246.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

196394

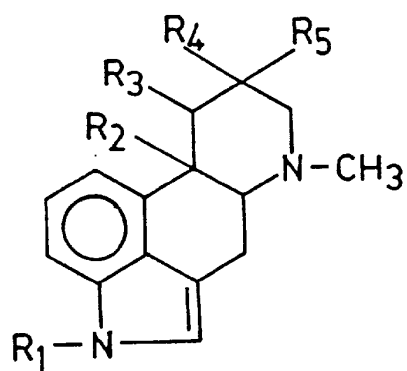
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 457/02

C 07 D 457/06



(I)



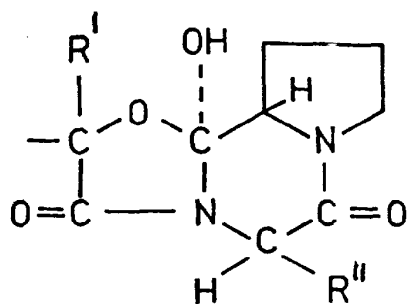
(II)

196394

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 457/02

C 07 D 457/06



(a)