



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

Взамен ранее изданного

(19) **SU** (11) **1178324** **A**

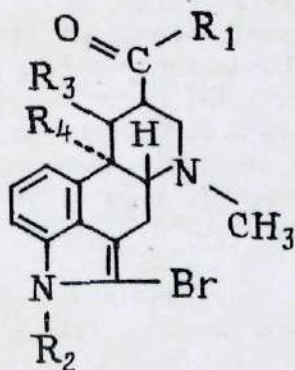
(51) 4 C 07 D 519/02

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

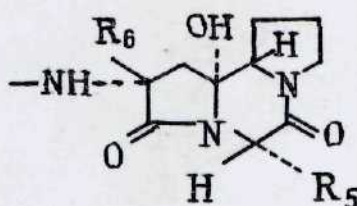
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

- (21) 2818045/23-04  
(22) 25.09.79  
(31) Р 2268/78  
(32) 26.09.78  
(33) YU  
(46) 07.09.85. Бюл. № 33  
(71) Сандос АГ (CH)  
(72) Милан Юргец, Рудольф Ручман,  
Бранко Становник и Миха Типлер (YU)  
(53) 547.689.07 (088.8)  
(56) Патент ФРГ № 2752532,  
кл. C 07 D 519/02, опублик. 29.06.78.  
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-БРОМПРО-  
ИЗВОДНЫХ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ, общей форму-  
лы

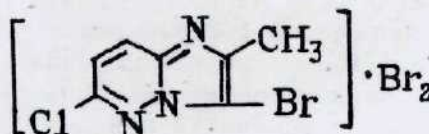


где если  $R_1$  имеет значение



- $R_5$  - бензил или изобутил;  
 $R_6$  - метил или изопропил, то  $R_2$  -  
атом водорода,  $R_3$  и  $R_4$  -  
атомы водорода или образуют  
простую связь, или если  $R_1$  -  
диэтиламиногруппа, то  $R_2$  -  
атом водорода,  $R_3$  и  $R_4$  обра-  
зуют простую связь, или ес-  
ли  $R_1$  - метил или метокси-  
группа, то  $R_3$  и  $R_4$  образуют  
простую связь,

бромированием соответствующего ис-  
ходного эргоалкалоида комплексным  
соединением брома в среде инертного  
органического растворителя, отли-  
чающийся тем, что, с целью  
упрощения процесса, в качестве комп-  
лексного соединения используют комп-  
лекс брома с 3-бром-6-хлор-2-метил-  
имидазо (1,2-б)пиридазином формулы

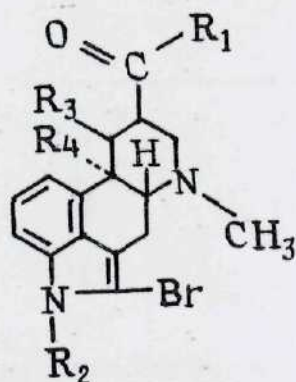


(19) **SU** (11) **1178324** **A**



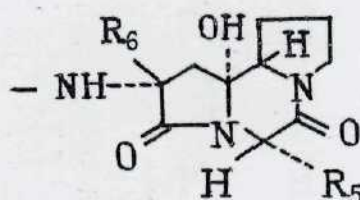


Изобретение относится к способу получения 2-бромпроизводных эргоалкалоидов общей формулы



(1)

где, если  $R_0$  имеет значение



$R_5$  - бензил или изобутил;  $R_6$  - метил или изопропил, то  $R_2$  - атом водорода;  $R_3$  и  $R_4$  - атомы водорода или образуют простую связь, или, если  $R_1$  - диэтиламиногруппа, то  $R_2$  - атом водорода;  $R_3$  и  $R_4$  образуют простую связь, или, если  $R_1$  - метил или метокси-группа, то  $R_3$  и  $R_4$  образуют простую связь, применяемых в медицине и биохимических исследованиях.

Цель изобретения - упрощение процесса.

**Пример 1.** 2-бром-9,10-дигидроэрготамин.

0,584 г (1 ммоль) 9,10-дигидроэрготина растворяют в 20 мл метиленхлорида. Раствор перемешивают и добавляют 0,621 г (1,5 ммоль) 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо(1,2-*b*)пиридазиндибромида в 180 мл метиленхлорида. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 2 мин добавляют 10 мл ацетона и 100 мм 2%-ного водного раствора гидроксида аммония. Отделяют метиленхлоридную фазу и водную фазу экстрагируют дважды порциями метиленхлорида (200 мл). Объединенные метиленхлоридные экстракты выпаривают и получают сухой остаток.

Этот остаток хроматографируют на колонке, содержащей 50 г силикагеля. В качестве элюанта применяют метиленхлорид, содержащий 5% этанола, и элюируют 0,23 г 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо 1,2-*b* пиридазина.

При дальнейшем элюировании получают 0,33 г чистого 2-бром-9,10-дигидроэрготамина, выход 50%, т.пл. 190-200°C,  $[\alpha]_D^{20} - 84^\circ$  ( $c=1$ , пиридин).

**Примеры 2-7.** Путем замены 9,10-дигидроэрготамин эквимолярными количествами следующих соединений

соответственно:  $\alpha$ -эргозина, 9,10-дигидро- $\alpha$ -эргозина,  $\alpha$ -эргокриптин,  $\alpha$ -эргозина, диэтиламида (5 R, 8 R)лизергиновой кислоты или метилового эфира 1-метил-9,10-дигидролизергиновой кислоты в условиях приме-

ра 1 получают следующие соединения соответственно: 2-бром- $\alpha$ -эргозин, выход 81%, т.пл. 183-185°C (разлаг.),  $[\alpha]_D^{20} - 91,6^\circ$  ( $c=1$ , метанол); 2-бром-

9,10-дигидроэргозин, выход 69%, т.пл. 186-188°C (разлаг.),  $[\alpha]_D^{20} - 40^\circ$  ( $c=1$ , метанол); 2-бром- $\alpha$ -эргокрип-

тин, выход 75%, т.пл. 215-218°C,  $[\alpha]_D^{20} - 98^\circ$  ( $c=1$ , пиридин),  $[\alpha]_D^{20} - 195^\circ$  ( $c=1$ , метиленхлорид); 2-бром- $\alpha$ -

эргозинин, выход 70%, т.пл. 188-190°C,  $[\alpha]_D^{20} + 403^\circ$  ( $c=1$ , хлороформ); диэтиловый амид (5 R, 8 R) 2-бромлизергиновой кислоты, выход

73,4% после перекристаллизации сухого остатка из эфира перед хроматографией, т.пл. 122-125°C,  $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$  ( $c=1$ , пиридин); метиловый эфир

2-бром-1-метил-9,10-дигидролизергиновой кислоты, выход 65% после перекристаллизации сухого остатка перед

хроматографией из смеси метанола и воды (85:15 по объему), т.пл. 166-168°C,  $[\alpha]_D^{20} - 94^\circ$  ( $c=0,5$ , хлороформ).

**Пример 8.** Получение дибромида 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо(1,2-*b*)пиридазина.

0,23 г (0,93 ммоль) 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо(1,2-*b*)пиридазина, полученного в примере 1, растворяют в 2 мл концентрированной уксусной кислоты и обрабатывают 1,39 ммоль элементарного брома. Вскоре из реакционной смеси кристаллизуется дибромид

3-бром-6-хлор-3-метилимидазо 1,2-пиридазина. Его отфильтровывают и высушивают. Выход 0,38 г (89,4%), т.пл. 217-220°C.

Редактор Горькова

Техред Н.Глушенко

Корректор А. Тяско

Заказ 7297

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4



