



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 41123

Kl. 12 p, 5

Miroslav Semonský

Praga, Czechosłowacja

Antonin Černý

Sedlčanky/Čelákovice, Czechosłowacja

Sposób przeprowadzania podstawionych amidów kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego w te same pochodne kwasów d-izolizergowego i d-lizergowego

Patent trwa od dnia 21 maja 1957 r.

Pierwszeństwo: 22 maja 1956 r. (Czechosłowacja)

Spośród najróżniejszych alkaloidów sporyszu w wysokim stopniu czynne farmakodynamicznie i cenne terapeutycznie są pochodne kwasu d-lizergowego, jak np. ergobazyna, metyloergobazyna i ergotamina. Praktyczne znaczenie posiadają też pochodne kwasu d-izolizergowego, jak np. ergobazynina, metyloergobazynina lub ergotaminina, które dają się łatwo i z dobrą wydajnością przeprowadzić w epimeryczne pochodne kwasu d-lizergowego.

Niektóre terapeutycznie cenne pochodne kwasu d-lizergowego, zwłaszcza prościej podstawione amidy, jak np. ergobazyna i metyloergobazyna, to znaczy L-propanoloamid — (2) kwasu d-lizergowego i (+) — butanoloamid — (2) kwasu d-lizergowego są obecnie dostępne drogą

częściowej syntezy (A. Stoll, A. Hoffmann, Helv. Chim. Acta 26, 944 (1943), patent brytyjski nr 573514 Sandoz Ltd., M. Semonský, A. Černý, V. Zikan, Chem. Listy 50 116 (1956). W częściowej syntezie obu wymienionych związków stosuje się do rozdzielania mieszanin L-propanoloamidów — (2) lub (+) — butanoloamidów — (2) kwasów d- i l-izolizergowego — łatwo dostępny kwas dwubenzozoilo-d-winowy. L-propanoloamid — (2) jak też i (+) — butanoloamid — (2) kwasu l-izolizergowego nie mają żadnego znaczenia terapeutycznego, a ich przeróbka na związek mający praktyczne zastosowanie, np. na hydrazyd kwasu d, l-izolizergowego po przez kwas l-lizergowy i jego ester metylowy, jest nieekonomiczna. Zwłaszcza w fazie alkalicznej

go rozszczepiania podstawionych amidów kwasu l-lizergowego na kwas l-lizergowy ma się do czynienia z dużymi stratami tego cennego kwasu. Najwyższa wydajność czystego kwasu wynosi około 35%.

L-propanoloamid — (2) lub (+) — butanoamid — (2) kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego różnią się od odpowiednich pochodnych kwasów d-izolizergowego i d-lizergowego rozmieszczeniem przestrzennym podstawników w centrach asymetrycznych C_5 i C_8 ; są to diastereomery.

Stwierdzono, że L-propanoloamidy — (2) i (+) — butanoamidy — (2) kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego, a także niektóre inne podstawione amidy wymienionych kwasów, można częściowo zracemizować przez ogrzewanie ich w roztworze w ciągu 1–10 godzin w temperaturze 110–160°C, aż do osiągnięcia stanu równowagi pomiędzy obydwojma diastereomerami. Z otrzymanej mieszaniny wydziela się w znany sposób pochodne kwasów d-izolizergowego i d-lizergowego, a resztę przerabia się ponownie w ten sam sposób i można powtarzać podobną przeróbkę do czasu osiągnięcia pożądanego stopnia wykorzystania mieszaniny diastereomerów.

W czasie tej częściowej racemizacji zmiana ulega jedynie rozmieszczenie przestrzenne podstawników w położeniu C_5 i C_8 , podczas gdy konfiguracja w ewentualnie obecnym centrum asymetrii w bocznym łańcuchu węglowym wiązania karbamidowego pozostaje nie zmieniona. Stan równowagi np. w przypadku (+) — butanoamidu — (2) kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego odpowiada stosunkowi (+) — butanoamidów — (2) kwasów d- i l-izolizergowego oraz d- i l-lizergowego około 3,5:3,5:1,5:1,5. Częściowa racemizacja L-propanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego lub l-lizergowego prowadzi do praktycznie równego stosunku wszystkich czterech stereoizomerów. Również gdy w tych samych warunkach wychodzi się z odpowiednich pochodnych kwasu d-izolizergowego lub d-lizergowego, dochodzi się do tego samego stanu równowagi.

Analogicznie można też przerabiać inne podstawione amidy kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego, jeśli zawierają one w bocznym łańcuchu węglowym jeden lub większą liczbę asymetrycznych atomów węgla, przy których w stosowanych warunkach przeróbki nie zachodzi żadna zmiana konfiguracji. Sposobem według wynalazku można też przerabiać dostatecznie trwałe podstawicne amidy kwasów l-izolizergowego

i l-lizergowego, nie zawierające asymetrycznego atomu węgla w łańcuchu bocznym.

Z mieszanin diastereomerów uzyskanych w wyniku częściowej racemizacji można łatwo wydzielić obecną w większej ilości d-pochodną. Tak np. można najpierw oddzielić pochodną kwasu d-izolizergowego, a pozostałość poddać ponownie częściowej racemizacji i znów oddzielić nowo powstałą pochodną kwasu d-izolizergowego. Przez taką wyczerpującą częściową racemizację, którą można powtórzyć 5–8 krotnie, otrzymuje się np. z (+) — butanoamidu — (2) kwasu l-izolizergowego — czysty (+) — butanoamid — (2) kwasu d-izolizergowego z wydajnością 60–65%. Produkt można poddać epimeryzacji w celu wytworzenia terapeutycznie cennej metyloergobazy.

Z praktycznie tym samym wynikiem można też przerabiać podstawione amidy kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego, w gatunku otrzymywanym w zakładach farmaceutycznych, na pochodne kwasów d-izolizergowego i d-lizergowego.

Częściową racemizację pochodnych kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego można przeprowadzać przez ogrzewanie w odpowiednim rozpuszczalniku. Nadają się tu np. niektóre wysokowrzące alkohole alifatyczne, jak n-butanol, cykloheksanol, alkohol benzylový, glikol etylenowy, dalej zasady organiczne, jak n-butyloamina, cykloheksyloamina, benzyloamina, piperydyna, morfolina, etylenodwuamina, etanoloamina, 2-aminobutanol — (1), cyklopentanoloamina, a także alkoholowy roztwór amoniaku. Fenol można też stosować do tego celu. Nie nadają się lub są mniej odpowiednie np. woda, dwuamyoamina, trójheksyloamina, anilina, pirydyna, ksilen. Również samo ogrzewanie l-pochodnych, bez rozpuszczalnika, jest nie odpowiednie.

Stan równowagi i związana z tym wydajność poszczególnych związków zależy zasadniczo od rodzaju zastosowanego środowiska, od temperatury i od czasu ogrzewania. Również intensywność zachodzących w tym samym czasie, nie połączonych procesów rozszczepiania zależy od tych czynników. Stan równowagi osiąga się w większości przypadków po czterogodzinnym ogrzewaniu w łaźni o temperaturze 135–140°C, o ile użyje się odpowiedniego rozpuszczalnika, np. benzyloaminy. Dalsze ogrzewanie nie zmienia już stanu równowagi.

Do wydzielenia d-pochodnych z mieszanin stanu równowagi można w niektórych przypadkach wykorzystać dobrą zdolność do krystaliza-

cji omawianych zasad z niektórymi kwasami organicznymi, np. z kwasem dwubenzoiło-d-winowym. Tak np. można wydzielić z mieszaniny (+) — butanoloamid — (2) i L-propanoloamid — (2) kwasu d-izolizergowego w postaci kwaśnych dwubenzoiło-d-winianów, które z roztworów metanolowych selektywnie krystalizują. Można również dobrze oddzielić pochodne kwasu izolizergowego od pochodnych kwasu lizergowego przez chromatografowanie w kolumnie (tlenek glinowy), a następnie dalej rozdzielać uzyskane w ten sposób mieszaniny pochodnych kwasu izolizergowego za pomocą kwasu dwubenzoiło-d-winowego.

Przykład I. 1,79 g (+) — butanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego (zawierającego 16,5% rozpuszczalnika krystalizacyjnego), czyli 1,5 g czystej substancji, o temperaturze topnienia 90—94°C i $(\alpha)_{20D} = -352^\circ$ ($c = 0,435$, chloroform) ogrzewa się w ciągu 4 godzin w łaźni olejowej ogrzanej do temperatury 135—140°C, w atmosferze azotu, z 45 cm³ benzyloaminy, przy czym unika się działania światła. Chłodnicę zwrotną zaopatruje się w zamknięcie z KOH. Z ciemno zabarwionej mieszaniny oddestylowuje się pod próżnią w temperaturze 75—100°C benzyloaminę, po czym mieszaninę zasad, po jednogodzinnym suszeniu, przerabia się w następujący sposób na kwaśne dwubenzoiło-d-winiany: Pozostałość po oddestylowaniu benzyloaminy rozpuszcza się w 18 cm³ absolutnego metanolu i do ciepłego roztworu dodaje roztwór 1,83 g kwasu dwubenzoiło-d-winowego w 4,5 cm³ absolutnego metanolu. Po przefiltrowaniu i zaszczepieniu roztworu kryształem kwaśnego dwubenzoiło-d-winianu (+) — butanoloamidu — (2) kwasu d-izolizergowego pozostawia się roztwór przez noc w lodówce do krystalizacji. Wydzieloną sól metyloergometryny (0,94 g) odsącza się, przemywa niewielką ilością metanolu (połączone przesącze oznaczono niżej przez F_1) i przekrystalizowuje z 90%-owego metanolu. Otrzymany kwaśny dwubenzoiło-d-winian metyloergometryny tworzy prawie bezbarwne kryształy w postaci igieł i wykazuje takie same właściwości jak próbka autentyczna. Temperatura topnienia 215—217°C (poprawiona, rozkład), $(\alpha)_{20D} = +95^\circ$ ($c = 0,465$, 90%-owy metanol), wartości analityczne zgadzają się z obliczonymi.

Przesącz F_1 , zawierający przeważnie (+) — butanoloamid — (2) kwasów d- i l-lizergowych oraz kwasu l-izolizergowego odparowuje się do sucha i pozostałość (2,6 g) przekrystalizowuje się z mieszaniny 2,6 cm³ metanolu i 52 cm³ ace-

tonu. Wydzielony surowy kwaśny dwubenzoiło-d-winian (+) — butanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego (1,1 g) odsącza się, przemywa acetonem (połączone przesącze oznaczono dalej przez F_2), i przekrystalizowuje ponownie z tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Otrzymana czysta kwaśna sól (+) — butanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego tworzy prawie bezbarwne kryształy w postaci igieł; jej właściwości są zgodne z właściwościami autentycznej próbki. Substancja topnieje w temperaturze 164—166°C (poprawiona: rozkład), $(\alpha)_{20D} = -221^\circ$ ($c = 0,525$, metanol). Wartości analityczne odpowiadają wzorowi sumarycznemu $C_{20}H_{26}O_2N_8 \cdot C_{18}H_{14}O_8 \cdot C_3H_5O$.

Na skutek suszenia w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg substancja straciła 7,55% swej wagi (obliczone dla 1 mola acetonu 7,68%). Substancja wolna od rozpuszczalnika krystalizacyjnego wykazywała $(\alpha)_{20D} = -240^\circ$ ($c = 0,484$, metanol).

Przesącz F_2 , zawierający przeważnie kwaśne dwubenzoiło-d-winiany (+) — butanoloamidów — (2) kwasów d- i l-lizergowych, odparowuje się do sucha pod próżnią i z pozostałości uwalnia zasady za pomocą nadmiaru roztworu dwuwęglanu sodowego w wodnym etanolu, po czym zasady te wyciąga się eterem. Po odparowaniu do sucha połączonych alkoholowo-eterowych wyciągów surową bezpostaciową mieszaninę pochodnych kwasów d- i l-lizergowego (0,62 g) przekrystalizowuje się najpierw z 31 cm³ chloroformu, a następnie z 600 cm³ benzenu. Otrzymuje się cząsteczkowy związek (+) — butanoloamidu — (2) kwasów d- i l-lizergowego, w postaci krótkich pryzm. Związek cząsteczkowy wykazuje temperaturę topnienia 212—213°C (poprawiona, rozkład). Przy suszeniu w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg substancja nie traci praktycznie nic na wadze $(\alpha)_{20D} = -20 \pm 2^\circ$ ($c = 0,451$, pirydyna).

Drogą badań jakościowych i ilościowych preparatu przez chromatografię na papierze ustalono jedynie obecność (+) — butanoloamidów — (2) kwasów d- i l-lizergowych w stosunku 1:1. Wartości analityczne odpowiadają wzorowi sumarycznemu $C_{20}H_{26}O_2N_8$.

Przykład II. Częściową racemizację (+) — butanoloamidu — (2) kwasu l-lizergowego przeprowadza się przy użyciu jako środowiska dl-2-aminobutanolu — (I) w ten sam sposób i w tych samych warunkach, jak w przykładzie I, przy czym uzyskuje się praktycznie te same wyniki.

Przykład III. 4,0 g surowego (+) — butanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego, zawierającego 14,4% rozpuszczalnika krystalizacyjnego (to znaczy 3,42 g substancji wolnej od rozpuszczalnika) ogrzewa się w ciągu 4 godzin z 12 cm³ benzyloaminy w tych samych warunkach co w przykładzie I. Otrzymana mieszanina, po takiej samej przeróbce, stanowi surową mieszaninę czterech diastereometrycznych (+) — butanoloamidów — (2). W celu oddzielenia obecnej metyloergobazyny rozpuszcza się mieszaninę zasad (3,96 g) w 40 cm³ absolutnego metanolu i do roztworu dodaje się roztwór 4,14 g kwasu dwubenzoiło-d-winowego w 10 cm³ absolutnego metanolu. Roztwór przesącza się i zaszczenia kryształem kwaśnego dwubenzoiło-d-winianu (+) — butanoloamidu — (2) kwasu d-izolizergowego, po czym pozostawia się roztwór przez noc w lodówce w temperaturze +5°C do krystalizacji. Wydzielone kryształy pożądanego produktu zawierające ewentualnie niewielką ilość kwaśnego dwubenzoiło-d-winianu benzyloaminy, odsącza się i przemywa metanolem. Otrzymuje się 1,6 g surowej kwaśnej soli metyloergobazyny.

Ług pokrystaliczny pozostały po odsączeniu wymienionej substancji, wraz z cieczą z przemycania odparowuje się pod próżnią do sucha, a następnie wydzielone z soli w znany sposób wolne zasady poddaje się według wyżej opisanej metody częściowej racemizacji aż do wyczerpania, przy czym utrzymuje się stosunek wagowy między mieszaniną zasad i benzyloaminą.

Po pięciokrotnym powtórzeniu tej operacji uzyskane poreje dwubenzoiło-d-winianu metyloergobazyny łączy się ze sobą i uwalnia z nich w znany sposób zasadę. Otrzymuje się 2,16 g (61%) (+) — butanoloamidu — (2) kwasu d-izolizergowego z mniejszą zawartością metyloergobazyny. Temperatura topnienia 185—188°C (poprawiona, rozkład), (α) 20_D = + 350° (chloroform). W wyniku suszenia w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg substancja traci około 3% swej wagi.

Metyloergobazynę tego gatunku można epimeryzować w wodno-alkoholowym ługu potasowym na cenną terapeutycznie metyloergobazynę, przy czym wydajność jest praktycznie taka sama, jak przy użyciu analitycznie czystej metyloergobazyny.

Przykład IV. 2,74 g surowego L-propanoloamidu — (2) kwasu l-izolizergowego, zawierającego 4,5% wilgoci, (α) 20_D = — 247° (c = 0,476, chloroform) poddaje się wyczerpującej częściowej racemizacji, przy użyciu 8,2 cm³ benzyloaminy do pierwszej operacji, przy czym zachowuje się te same warunki co w przykładach I i III. Otrzymuje się 1,64 g (61%) ergobazyny, w gatunku nadającym się do przeróbki na ergobazynę. Temperatura topnienia 185—187°C (poprawiona, rozkład), (α) 20_D = — 352° (chloroform). Przy suszeniu w temperaturze 100°C, pod ciśnieniem 0,2 mm ubytek na wadze wynosi 2,5%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób przeprowadzania podstawionych amidów kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego w te same pochodne kwasów d-izolizergowego i d-lizergowego, zmienny tym, że rozpuszczone podstawione amidy kwasów l-izolizergowego i l-lizergowego ogrzewa się w ciągu 1—10 godzin w temperaturze 110—160°C, do czasu osiągnięcia zawartości diastereomerów odpowiadających stanowi równowagi, po czym z otrzymanej mieszaniny wydziela się w znany sposób pochodne kwasów d-izolizergowego lub d-lizergowego albo obu tych kwasów, a pozostałość ponownie przerabia w ten sam sposób i powtarza przeróbkę z każdorazowo nowo otrzymaną pozostałością aż do pożądanego stopnia wykorzystania mieszaniny stereolizomerów.

M i r o s l a v S e m o n s k ý

A n t o n i n Č e r n ý

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych