

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161599 B

(21) Patentansøgning nr.: 2355/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 457/04

(22) Indleveringsdag: 25 maj 1983

(41) Alm. tilgængelig: 27 nov 1983

(44) Fremlagt: 22 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 maj 1982 DE 3220199

(71) Ansøger: *Schering Aktiengesellschaft; Berlin unde Bergkamen; Muellerstrasse 170-178; D-W-1000 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Gerhard *Sauer; DE, Gregor *Haffer; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

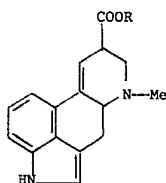
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af lysergsyreestere

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2355-83

Lysergsyreestere med formelen:

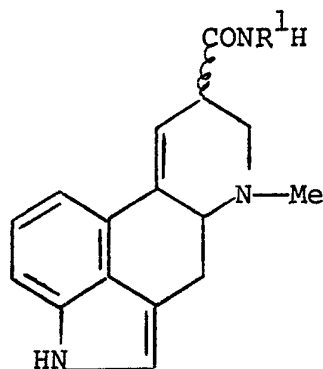


hvor i

R betegner alkyl med indtil 3 C-atomer, fremstilles ud fra lysergsyre-isolysergsyreamider ved omsætning med en alkohol ved temperaturer mellem 0 og 65°C i løbet af 2 til 30 timer i nærværelse af en syre ved en pH-værdi fra 0-1.

DK 161599 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af lysergysyreestere. Denne fremgangsmåde er kendetegnet ved, at man behandler lysergysyre- og isolysergysyreamid med formlen:



5 hvori

R^1 betegner hydrogen eller lavere alkyl med indtil 4 C-atomer, som eventuelt kan være substitueret med en OH-gruppe, med en alkohol med formlen ROH, hvori R betegner en alkylrest med indtil 3 C-atomer ved temperaturer mellem
 10 0 og 65°C i løbet af 2 til 30 timer i nærværelse af en syre ved en pH-værdi på 0-1.

Lysergysyreestere er mellemprodukter ved fremstilling af farmakologisk virksomme forbindelser. Man kan således f.eks. ifølge den af Zikan (V. Zikan et al., Coll. Czechoslov.
 15 Chem.Comm., 25 (1960) 1922) beskrevne fremgangsmåde fremstille det kendte lisuridhydrogenmaleat (US PS 3.251.846) via azidmellemintrinnet.

Almindeligvis fremstiller man et syreamid fra esteren. Den omvendte reaktion, dvs. omdannelsen af et syreamid til den
 20 tilsvarende ester, er dog mulige i et trin. Hertil opløser man syreamidet i en alkohol og tilføjer en stærk syre. For det meste er en høj syrekonzentration dog nødvendig, hvilken f.eks. kan opnås ved tilledning af hydrogenchlorid gennem flere timer. Sædvanligvis udføres denne reaktion ved
 25 den anvendte alkohols kogetemperatur, ofte endog i et lukket rør (Weygand-Hilgetag, Organisch-chemische Experimentierkunst, Leipzig 1970, side 352).

På den anden side er det også kendt, at lysergsyre og dens derivater, især estrene, under stærkt sure betingelser let lader sig omdanne til fuldstændig ubrugelige benz-[c,d]-indoliner (A. Stoll og T. Petrzilka Helv.chim.acta 36, 1125 (1953)).

Den basiske forsæbning af lysergsyreamid forløber ligeledes under ret drastiske betingelser med 4 til 7 N kalilud under opvarmning og giver ingen ren lysergsyre, som derpå i et andet trin først skulle forestres yderligere (jf. DE AS 2.610.859).

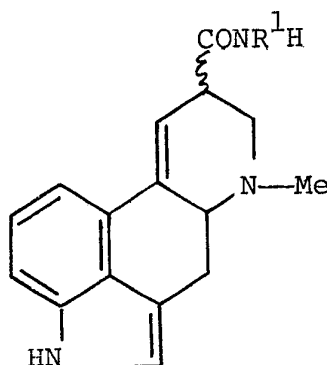
Det er den foreliggende opfindelses formål at tilvejebringe en fremgangsmåde, som giver de ønskede lysergsyreester af høj renhed og i et højt udbytte.

Det viste sig nu overraskende, at lysergsyre- og isolysergsyreamid i nærværelse af en uorganisk eller organisk syre ved en glat reaktion lader sig overføre i den naturlige 8 β -opbyggede lysergsyreester, hvor der i tilfældet med isolysergsyreamid yderligere optræder en isomerisering til lysergsyreester. Udbytterne er praktisk talt kvantitative.

Til gennemførelse af fremgangsmåden opløses en lysergsyre- eller isolysergsyreamid eller en blanding af begge i den tilsvarende alkohol, såsom methanol, ethanol, n-propanol eller i-propanol. Til denne opløsning sætter man en syre, såsom svovlsyre, saltsyre, perchlorsyre, p-toluensulfonsyre, trifluoreddikesyre, trifluormethansulfonsyre, etc., eller i form af en sur ionbytterharpiks i en sådan mængde, at reaktionsopløsningens pH-værdi andrager ca. 0-1. Man udfører reaktionen mellem 0° og reaktionsblandings koge-temperatur, hensigtsmæssigt er temperaturområdet 20-55°C. Reaktionstemperaturen fastholdes i længere tid. Reaktions- tiden andrager, alt efter syrekoncentration og reaktions-temperatur, 2 timer, højst dog 30 timer og er sædvanligvis

afsluttet efter 16 timer. Derpå oparbejdes reaktionsblandingen efter kendte metoder, såsom vask, ekstraktion, udfældning, krystallisation og så videre.

5 Som udgangsmaterialer egner sig alle frie og N-substitueret lysergsyre- og isolysergsyreamid med formelen:



hvor

10 R^1 betegner hydrogen eller en lavere alkyl med indtil 4 C-atomer, som eventuelt kan være substitueret med en OH-gruppe. F.eks. skal nævnes lysergsyreamid, isolysergsyreamid, ergometrin, ergometrinin, etc..

Lavere alkyl betyder f.eks. methyl, ethyl, n-propyl og i-propyl, dog især methyl.

De efterfølgende eksempler skal belyse fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

15 Eksempel 1.

Man suspenderer 5,0 g isolysergsyreamid i 80 ml vandfrit methanol, afkøler blandingen til ca. -50°C og tilsætter under omrøring 40 ml af en 13 N opløsning af hydrogenchlorid i vandfrit methanol. Den klare opløsning lader man opvarme til stuetemperatur og omrører videre natten over.

20

Størstedelen af det dannede esterhydrochlorid krystalliserer derved ud. Ved afkøling i et isbad og tilsætning af eddikesyreester fuldendes krystallisationen, og udfældningen suges fra.

- 5 Udbytte: 5,2 g (84% af det teoretiske udbytte) lysergsyre-methylester, hydrochlorid.

$$[\alpha]_D = +94^{\circ} \text{ (0,5\% i methanol).}$$

Eksempel 2.

- 10 Ud fra 5,0 g lysergsyreamid opnår man ifølge eksempel 1 i et 86%igt udbytte lysergsyremethylester som hydrochlorid.

$$[\alpha]_D = +94^{\circ} \text{ (0,5\% i methanol).}$$

Eksempel 3.

- 15 Man opvarmer en blanding af 2,5 g lysergsyreamid og 2,5 g isolysergsyreamid i 500 ml ethanol med 100 g p-toluensulfonsyre i 4 timer ved 50°C. Derpå afdestilleres halvdelen af opløsningsmidlet, resten hældes i en blanding af 200 ml koncentreret ammoniak og is og ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase tørres med natriumsulfat og indampes. Man opnår efter krystallisation fra ethanol 4,45 g (81% af det teoretiske udbytte) lysergsyre-ethylester.
- 20

$$[\alpha]_D = +68^{\circ} \text{ (0,5\% i chloroform).}$$

Eksempel 4.

- 25 Man opløser 4,4 g ergometrinmaleat (10 mmol) under nitrogen i 300 ml methanol, tilsætter 10 g p-toluensulfonsyre og varmer i en lukket kolbe natten over på 50°C. Man inddamper opløsningen i vakuum, optager det med methylenchlorid.

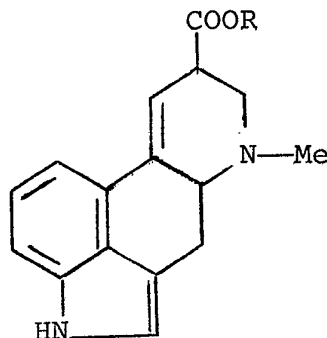
rid og behandler med koncentreret ammoniakopløsning til basisk reaktion. Efter adskillelse af faserne og yderligere udrystning af vandfaserne tørres de organiske faser med natriumsulfat og inddampes. Resten krystalliseres fra methylenchlorid og diisopropylether.

Udbytte: 2,5 g lysergsyremethylester (89% af det teoretiske udbytte).

$[\alpha]_D = +84^\circ$ (0,5% i chloroform).

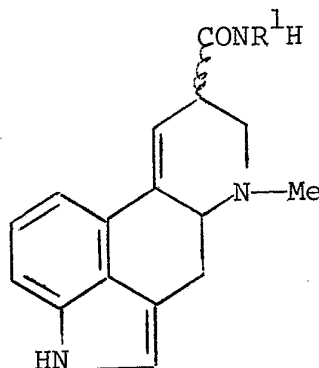
P a t e n t k r a v.

- 10 Fremgangsmåde til fremstilling af lysergsyreestere med formlen:



hvor

R betegner alkyl med indtil 3 C-atomer, kendes ved, at man behandler lysergsyre- og isolysergsyre-amider med formlen:



15

hvor

- R^1 betegner hydrogen eller lavere alkyl med indtil 4 C-atomer, som eventuelt kan være substitueret med en OH-gruppe, med en alkohol med formlen ROH, hvor R betegner
- 5 en alkylrest med indtil 3 C-atomer ved temperaturer mellem 0 og 65°C i løbet af 2 til 30 timer i nærværelse af en syre ved en pH-værdi på 0-1.