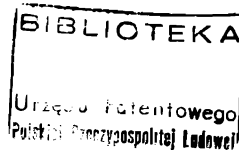


COPY 58/02



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47313

Kl. 12 p, 5
Kl. internat. C 07 d

SANDOZ A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych haloidków szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego

Patent trwa od dnia 2 października 1961 r.

Pierwszeństwo: 4 października 1960 r. dla zastrz. 1 i 2

16 sierpnia 1961 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych haloidków szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aralkilową xy — grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, oraz ich soli, charakteryzującego się tym, że pochodne kwasu lizergowego albo dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 2, przy czym R_1 i xy posiadają wyżej podane znaczenie lub ich sole litowcowe, poddaje się reakcji z haloidkami fosforu, tlenohaloidkami fosforu lub haloidkami tionylu, w celu wytworzenia odpowiednich haloidków kwasowych.

Jako haloidki fosforu stosować można na przykład pięciochlorek fosforu, pięciobromek fosforu, trójchlorek fosforu, trójjodek fosforu. Jako tlenohaloidki fosforu stosować można tlenochlorek fosforu, a jako haloidek tionylu chlo-

rek tionylu. Przeprowadzenie związków szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 2 w odpowiednie haloidki kwasowe wykonuje się korzystnie w rozpuszczalnikach takich jak na przykład tlenochlorek fosforu, acetonitryl, dwusiarczek węgla, chlo-roform lub dwumetyloformamid.

Sposób według wynalazku przeprowadza się przez rozpuszczenie kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego w postaci czystej, lub też w postaci dokładnie wysuszonej soli litowcowej tych kwasów, w rozpuszczalniku takim, jak tlenochlorek fosforu, dwusiarczek węgla, acetonitryl lub dwumetyloformamid i poddanie reakcji przy temperaturze 0 do 120°C z równoważną ilością lub z nadmiarem haloidku fosforu takiego jak na przykład pięciochloru fosforu lub pięciobromku fosforu, trójchloru fosforu albo trójbromku fosforu, ewentualnie chloru tiony-

lu lub bromku tionylu. W przypadku stosowania do reakcji ciekłego trójkloru fosforu albo trójbromku fosforu stosować można nadmiar odczynnika i tym samym pracować bez rozpuszczalnika. Jeżeli stosuje się sole litowcowe zamiast wolnych kwasów, wystarczy już do uzyskania chlorków kwasowych na przykład ogrzewanie do wrzenia w samym tlenochloru fosforu.

Haloidki kwasowe wyizolowuje się przez odparowanie rozpuszczalnika pod próżnią, lub też przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej eterem naftowym albo heksanem, przy czym haloidki kwasowe wytrącają się jako wodorohaloidki, które można odsączyć. Związki te są jasno szarymi, na ogół hygroskopijnymi, drobno-krystalicznymi substancjami.

W pochodnych kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 1 atom chloru wykazuje dużą ruchliwość. Można go łatwo podstawić najrozmaitszymi grupami atomów. Na tym fakcie polega znaczenie wytworzonych sposobem według wynalazku związków jako związków pośrednich.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki służą na przykład jako substancje wyjściowe do wytwarzania związków typu alkaloidów sporyszu, o charakterze peptydów. Na przykład z chlorowodoru chlorku kwasu lizergowego lub chlorowodoru chlorku kwasu 9, 10-dwuhydrolizergowego i chlorowodoru aminocyklonu o wzorze 3 można wytworzyć ergotaminę lub 9,10-dwuhydroergotaminę.

Ponadto przez reakcję z aminami wytworzyć można wysoko aktywne fizjologicznie amidy szeregu kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że znane są metody wytwarzania ewentualnie podstawionych w położeniu 1 amidów kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego. Jakkolwiek metody te pozwalają na uzyskanie tych amidów, to jednak stosowanie ich na dużą skalę techniczną jest bardzo skomplikowane lub też osiąga się za ich pomocą niezadawalające wydajności.

Interesującą rzeczą jest, że do dzisiejszego dnia nie udało się jeszcze zastosować do wytwarzania amidów kwasu lizergowego albo dwuhydrolizergowego najprostszego sposobu służącego do wytwarzania amidów z alifatycznych kwasów, a mianowicie reakcji odpowiednich haloidków kwasowych z aminami. Ten najprostszy sposób uważany był do chwili obecnej jako niemożliwy do przeprowadzenia, zwłaszcza z tego

względem, że haloidki szeregu kwasu lizergowego nie były znane i że kwas lizergowy lub dwuhydrolizergowy, jak również ich pochodne o wzorze 2 uważane były za związki wrażliwe na działanie kwasów tak, że w przypadku stosowania koniecznego do reakcji kwaśnego środowiska, związki te musiałyby podlegać rozkładowi, a tym samym niemożliwe byłoby uzyskanie haloidków kwasu lizergowego.

Nieoczekiwanie stwierdzono jednak, że w najrozmaitszych warunkach wytworzyć można ewentualnie podstawione w położeniu 1 haloidki kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego, i że związki te można w postaci soli nawet wyodrębniać i przechowywać.

Określenie „kwas lizergowy” lub „dwuhydrolizergowy”, które stosowane było w opisie wynalazku oznacza generalnie wszelkie możliwe stereozomery związków szeregu kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego.

W niżej opisanych przykładach, które objaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając go w jakiegokolwiek mierze stosowano suchy kwas lizergowy lub jego pochodne w postaci 95%-owego produktu, przy czym stężenie ich oznaczono metodą kolorymetryczną. Temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I. Chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego. Chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego wytwarza się w następujący sposób: 536 mg drobno sproszkowanego kwasu D-lizergowego zawiesza się w 10 ml świeżo destylowanego tlenochloru fosforu i zadaje podczas mieszania 416 mg drobno sproszkowanego, świeżo przesublimowanego pięciochloru fosforu. Mieszaninę reakcyjną wytrząsa się 2 minuty w temperaturze pokojowej, następnie podgrzewa do 90° i pozostawia w ciągu 2 minut w tej temperaturze, po czym odparowuje tlenochlorek fosforu pod wodną parą próżniową, a pozostały szary proszek dwukrotnie przemywa heksanem. Jasno szary proszek chlorowodoru chlorku kwasu D-lizergowego wykazuje w opróżnionej z powietrza rurce temperaturę topnienia 310—315°C.

Przykład II. Chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego. 268 mg kwasu D-lizergowego rozpuszcza się w 3 ml tlenochloru fosforu, zadaje 120 ml chlorku tionylu i ogrzewa 3 minuty do temperatury 90°. Po odparowaniu składników lotnych pod próżnią pozostaje szaro-zielony proszek chlorku kwasowego.

Przykład III. Chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego. 268 mg kwasu D-lizergowego poddaje się reakcji w sposób analogiczny jak w przykładzie II z pięciochlorkiem fosforu w środowisku tlenochlorku fosforu. Zamiast odparowania tlenochlorku fosforu pod próżnią do suchości rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną pięciokrotną ilością n-heksanu, przy czym wytrąca się chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego w postaci szarego proszku. Osad ten odsącza się i przemywa dobrze z n-heksanem tak, że resztki tlenochlorku fosforu zostają wymyte, w wyniku dobrej rozpuszczalności związku w heksanie. Chlorowodorek chlorku kwasowego suszy się w wysokiej próżni. Może on być przechowywany bez trudności.

Przykład IV. Chlorowodorek chlorku kwasu D-lizergowego. 276 mg kwasu D-dwuhydrolizergowego zawieszają się w 5 ml tlenochlorku fosforu i zadaje podczas mieszania 208 mg pięciochlorku fosforu. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do temperatury 90° i pozostawia 2 minuty w tej temperaturze. Następnie odparowuje się tlenochlorek fosforu pod próżniową pompą wodną, a pozostały biały proszek dwukrotnie przemywa heksanem. Pozostałość jest chlorowodorkiem chlorku kwasu D-dwuhydrolizergowego, o temperaturze topnienia wyższej niż 300°.

Przykład V. Chlorowodorek chlorku kwasu 1-metylo-D-lizergowego. 564 mg kwasu 1-metylo-D-lizergowego (temperatura topnienia 239—240°) $\frac{D}{20} = +116^{\circ}/C = 0,5$ w n/10 kwasie metanosulfonowym zawieszają się w 8 ml eteru naftowego i 2 ml eteru, a następnie zadaje w temperaturze —10° do —5° mieszaninę 10 ml eteru naftowego i 8 ml tlenochlorku fosforu. Do tej mieszaniny dodaje się w tej samej temperaturze 457 mg pięciochlorku fosforu i miesza w ciągu 2 godzin, po czym rozcieńcza 80 ml eteru naftowego, wytrącony chlorek kwasowy, w postaci szarego proszku, odsącza i suszy pod próżnią 11 mm słupa rtęci w temperaturze 40°. Stosowany jako substancja wyjściowa kwas 1-metylo-D-lizergowy wytwarza się w następujący sposób:

5 g 1-metyloergotaminy (temperatura topnienia 185°

$\frac{D}{20} = -170^{\circ}$ ($c=1$ w chloroformie) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i w atmosferze azotu w ciągu 3 1/2 godziny w zawieszinie 12,5 g krystalicznego wodorotlenku baru w 40 ml mieszaniny wody i alkoholu 1 : 1. Roztwór ochładza się do temperatury pokojowej, zadaje 5 ml roztworu amoniaku i wytrąca bar w postaci siarczanu baru przez zadanie 40,5 ml 2 n kwasu siarkowego.

Całość suszy się, osad przemywa pięciokrotnie 40 ml 1 n amoniaku w 50%-owym alkoholu, a przemyty przezroczysty roztwór zagęszcza pod próżnią. W czasie zagęszczania krystalizuje kwas 1-metylo-D-lizergowy z roztworu w postaci jasnożółtych kryształów, o temperaturze topnienia 239—240° $\frac{D}{20} = +116^{\circ}$ ($c + 0,5$ w n/10 kwasie metano-sulfonowym).

Zastrzeżenia patentowe

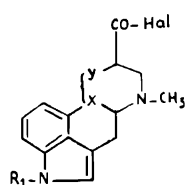
1. Sposób wytwarzania nowych haloidków szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aralkilową, xy — grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, a Hal oznacza chlor, brom lub jod oraz ich soli, znamienny tym, że pochodne kwasu lizergowego lub dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i xy posiadają wyżej podane znaczenie albo ich sole litowcowe, poddaje się reakcji z haloidkami fosforu, tlenohaloidkami fosforu lub haloidkami tionylu, w celu wytworzenia odpowiednich haloidków kwasowych.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki szeregu kwasu lizergowego i dwuhydrolizergowego o ogólnym wzorze 2 przeprowadza się przez traktowanie pięciochlorkiem fosforu, pięciobromkiem fosforu, trójsklorkiem fosforu, trójbromkiem fosforu, trójsodkiem fosforu, tlenochlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu w odpowiednie chlorki kwasowe.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kwas 1-metylo-D-lizergowy traktuje się pięciochlorkiem fosforu.

SANDOZ A.G.

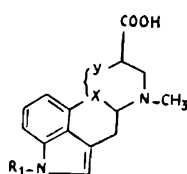
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

Dokonano dwóch poprawek

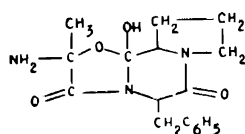




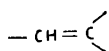
Wzór 1



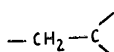
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5