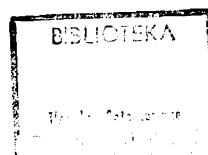


Warszawa, 15 grudnia 1938 r.



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 27473.

Kl. 12 p, 11/01.

Chemische Fabrik vormals Sandoz
(Bazyleja, Szwajcaria).

MKP 607d 43/20 MS

Sposób wytwarzania związków o charakterze alkaloidów sporyszu.

Zgłoszono 14 grudnia 1936 r.

Udzielono 26 października 1938 r.

Pierwszeństwo: 20 czerwca 1936 r. (Szwajcaria).

Dzięki badaniom W. A. Jacobsa i jego współpracowników wykryto niedawno związki, z których składają się alkaloidy sporyszu. Wszystkie alkaloidy, dotychczas otrzymywane w stanie czystym, zawierają kwas lizerginowy, z którym w zależności od alkaloidu połączone są: fenyloalanina i prolina oraz kwas izobutyrylo-mrówkowy albo pirogronowy, a w ergobazynie — jako składnik zasadowy 2 - aminopropanol - 1, w sposób amidokwasowy. Dotychczas nie udało się przez przyłączenie praktycznie biorąc nieczynnego kwasu lizerginowego do reszty zasadowej, na przykład aminoalkoholu albo aminokwasu, otrzymać związków typu alkaloidu sporyszu. Przyczyny tego należy dopatrywać się w tym, że kwas lizerginowy jest trudno dostępny, jego budo-

wa jest nieznana, a otrzymano go tylko jako produkt rozpadu naturalnych alkaloidów sporyszu. Podobnie jak te alkaloidy kwas lizerginowy jest bardzo wrażliwy i ulega rozkładowi pod działaniem światła lub tlenu powietrza, jak również pod działaniem kwasów. Także w organicznych rozpuszczalnikach obojętnych, jak w alkoholu, żywiczeje on przy dłuższym staniu na zimno, a szybko — na ciepło.

Zwykłe metody wytwarzania amidów kwasowych zawodzą w zastosowaniu do kwasu lizerginowego. Przy próbach otrzymywania haloidku kwasu ulegał kwas lizerginowy żywiczeniu. Ester metylowy kwasu lizerginowego można otrzymać za pomocą dwuazometanu, jednakże ester ten nie wchodzi w rachubę przy wytwarzaniu

amidów kwasowych, ponieważ cząsteczka kwasu lizerginowego ulega rozkładowi w warunkach potrzebnych do wytworzenia amidu.

W patencie nr 26 300 opisano sposób, w jaki można zwiększyć wydajność przy rozkładzie alkaloidów sporyszu stosując zamiast znanej hydrolizy za pomocą wodorotlenku potasowca hydrazynę jako środek rozkładający. Kwas lizerginowy otrzymuje się przy tym jako hydrazyd kwasu lizerginowego, który pięknie krystalizuje i, jak poniżej wskazano, nadaje się doskonale jako materiał wyjściowy do wyrobu związków o charakterze amidokwasowym typu alkaloidów sporyszu.

Obecnie stwierdzono, iż można przez przemianę azydku kwasu lizerginowego, otrzymanego przez traktowanie hydrazyną kwasu lizerginowego kwasem azotowym, za pomocą organicznych zasad pierwszorzędowych i drugorzędowych szeregu alifatycznego, aralifatycznego, aromatycznego i hydroaromatycznego, najlepiej w niskich temperaturach w obecności obojętnych rozpuszczalników, otrzymywać amidy kwasu lizerginowego o działaniu leczniczym. Jako aminy można stosować np. jedno- i dwumetyloaminę, tyraminę, norefedrynę, anilinę, sześciohydro - anilinę i związki podobne. W celu zobojętnienia uwalniającego się kwasu azotowodorowego konieczne jest zastosowanie nadmiaru zasady albo jednego mola wodorotlenku potasowca.

Okazało się, że bardzo czynne alkaloidy, jak ergotamina, ergotoksyna i ergobazyna, przechodzą przy hydrolizie przeprowadzonej za pomocą wodorotlenku potasowca albo hydrazyny wpierw w o wiele mniej czynne izomery: ergotaminę względnie ergotininę albo ergobazyninę. Dopiero wówczas następuje rozkład związku typu amidokwasowego. Przy użyciu kwasu lizerginowego do syntezy związków o charakterze amidów kwasowych otrzymuje się w

odpowiedni sposób związku typu ergotamininy, ergotinininy lub ergobazyniny. Jednakże istnieją środki i drogi, za pomocą których można otrzymać bardzo czynne alkaloidy, np. alkaloid, działający na macicę najprędzej i najsilniej ze wszystkich dotychczas wyodrębnionych alkaloidów sporyszu, mianowicie ergobazynę naturalną. Przemiana ergotamininy w ergotaminę, ergotinininy w ergotoksynę i ergobazyniny w ergobazynę, a zatem przemiana mało czynnych alkaloidów sporyszu w alkaloidy bardzo czynne jest już znana. Odpowiednie przekształcenie można przeprowadzić z hydrazidem kwasu lizerginowego, służącego w danym przypadku jako materiał wyjściowy; otrzymuje się przy tym od razu związki bardzo skuteczne.

Tworzenie się hydrazynu kwasu lizerginowego przebiega, jak opisano w patencie nr 26 300, przy racemizacji i jest rzeczą obojętną, czy stosuje się optycznie czynny ester metylowy kwasu lizerginowego, czy też naturalne alkaloidy sporyszu. Rozdzielenie optycznie czynnych izomerów można przeprowadzić, jak opisano w przykładach III i IV, i musi ono być dostosowane oczywiście do rodzaju mieszanin związków, otrzymywanych przy tworzeniu amidu kwasowego. Optycznie czynne hydrazydy kwasu lizerginowego, otrzymywane według znanych sposobów, prowadzą poprzez odpowiednie azydy do optycznie czynnych amidów kwasowych.

Przykład I. Otrzymywanie racemicznego etanoloamidu kwasu lizerginowego. 30 g racemicznego hydrazynu kwasu lizerginowego przeprowadza się w azyd znany sposobem w rozcieńczonym kwasie solnym. Otrzymany azyd kwasu lizerginowego strąca się przez wprowadzenie nadmiaru roztworu dwuwęglanu sodu w postaci jasnożółtych płatków, odsysa i natychmiast wprowadza do ochłodzonego do minus 5°C roztworu 6 cm³ etanoloaminy w 30 cm³ alkoholu, przy czym azyd rozpu-

szcza się szybko. Jasny czerwono-brunatny roztwór ogrzewa się wolno do 30°C i następnie zagęszcza w próżni. Pozostałość syropowatą zadaje się 20 cm³ wody, przy czym tworzy się lepki osad, który po jednodniowym staniu w lodówce krystalizuje się. Surowy etanoloamid kwasu lizerginowego otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 2,3 — 2,6 g. W celu oczyszczenia związek ten przekrystalizowuje się najpierw z małej ilości acetonu, w którym substancja dobrze się rozpuszcza. Otrzymany jasnoszary produkt rozpuszcza się w 1,5 l gorącego benzenu i przesącza po dodaniu małej ilości węgla zwierzęcego przez talk. Otrzymany etanoloamid krystalizuje z benzenu w cienkich igłach o punkcie topnienia 152 — 155°C (poprawiony), z innych rozpuszczalników — w krótkich kryształach rombów o punkcie topnienia 165 — 175°C (poprawiony). W danym przypadku chodzi o polimorficzne odmiany tej samej substancji, gdyż obie odmiany różnią się tylko postacią krystaliczną i punktem topnienia, przy czym można przez zaszczepienie roztworu przeprowadzać jedną postać krystaliczną w drugą.

Z gorącej wody, w której etanoloamid kwasu lizerginowego rozpuszcza się słabo, krystalizuje związek ten w płytkach heksagonalnych. W rozcieńczonych wodnych kwasach związek ten jest łatwo rozpuszczalny, nie rozpuszcza się natomiast w wodnych roztworach ługów.

Opisany związek daje w lodowatym kwasie octowym, zawierającym ślad chloru żelaza, ze stężonym kwasem siarkowym intensywne niebieskie zabarwienie, takie jak alkaloidy naturalne (reakcja Kellera). Za pomocą analizy elementarnej otrzymano wyniki następujące: $C = 68,91; 68,99\%$; $H = 7,10; 6,95\%$; $N = 13,54; 13,58\%$. Etanoloamid kwasu lizerginowego o wzorze: $C_{18}H_{21}O_2N_3$ według obliczeń teoretycznych zawiera $C = 69,41\%$; $H = 6,80\%$; $N = 13,50\%$.

Przykład II. Racemiczny izopropanolo - amid kwasu lizerginowego. 3,0 g racemicznego hydrazidu kwasu lizerginowego przeprowadza się w azyd w znany sposób i wprowadza go do roztworu alkoholowego, zawierającego w 50 cm³ 2 g racemicznego 2 - amino - propanolu - 1 w temperaturze minus 5°C i następnie przerabia dalej, jak opisano w przykładzie I. Surowy izopropanolo - amid kwasu lizerginowego otrzymuje się z wydajnością, wynoszącą 2,8 g. W celu oczyszczenia tego związku krystalizuje się go najpierw z benzenu, następnie z dwuchloro - etylenu i następnie ponownie z benzenu. Czysty związek krystalizuje z benzenu jako etanoloamid w dwóch odmianach, a mianowicie w postaci delikatnych cienkich blaszek rombów i krótkich kryształków sześciokątnych, które topnieją, rozkładając się w 220 — 225°C (poprawiony). Izopropanolo - amid kwasu lizerginowego rozpuszcza się nieco trudniej w wodzie, a w benzenie nieco łatwiej niż etanolo - amid; daje reakcję Kellera. Za pomocą analizy elementarnej znaleziono, iż związek ten zawiera: $C = 70,41; 70,62\%$; $H = 7,29; 7,42\%$; $N = 12,69; 12,76\%$. Izopropanolo - amid kwasu lizerginowego o wzorze: $C_{19}H_{23}O_2N_3$ według obliczeń teoretycznych zawiera: $C = 70,11\%$; $H = 7,13\%$ i $N = 12,92\%$.

Przykład III. *D* - izopropanolo - amid kwasu *d* - lizerginowego (ergobazynina). Jeśli, jak opisano w przykładzie II, racemiczny azyd kwasu lizerginowego będzie się poddawać reakcji zamiast z racemicznym 2 - aminopropanolem - 1 z *d* - izopropanolo - aminą, otrzymuje się mieszaninę izomerów, która nie krystalizuje. Za pomocą analizy adsorpcyjnej można jednakże oba izomery rozdzielić w znany sposób.

Przesącz, zawierający składnik prawoskrętny, zagęszcza się w próżni do konsystencji syropu, zadaje małą ilością acetonu i pozostawia do krystalizacji. W razie pocierania roztworu pałeczką o ścianki na-

czynia albo zaszczepienia go małym kryształkiem ergobazyniny krystalizuje *d*-izopropanolo - amid kwasu *d*-lizerginowego w postaci krótkich, przezroczystych ostro zakończonych graniastosłupów. Po przekrystalizowaniu z acetonu lub benzenu otrzymuje się czysty związek o punkcie topnienia przy rozkładzie 195 — 196°C (poprawiony). Polaryzacja: 0,0130 g substancji rozpuszczonej w 5 cm³ chloroformu w temperaturze 20°C w rurce 0,25 dm w świetle linii *D* skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego o +0,28°, przy długości fali 5 463 — o +0,34°.

$$[\alpha]_D^{20} = +431^\circ; \quad [\alpha]_{5463}^{20} = +523^\circ.$$

Za pomocą analizy elementarnej tej substancji otrzymano: *C* = 70,58; 70,50%; *H* = 7,43; 7,15%; *N* = 13,00; 12,88%. *D*-izopropanolo - amid kwasu *d*-lizerginowego o wzorze: $C_{19}H_{23}O_2N_3$ według obliczeń teoretycznych zawiera: *C* = 70,11; *H* = 7,13; *N* = 12,92%.

Związek ten jest identyczny z ergobazyniną - ergometryniną, otrzymaną przez S. Smitha i G. M. Timmisa, którzy preparat ten wyodrębnili pod tą nazwą po raz pierwszy z wyciągów sporyszu (Nature, 136,259, 1935).

Tak otrzymana ergobazynina syntetyczna może być przemieniona w znany sposób w bardzo czynną ergobazynę (ergometrynę).

Przykład IV. Tyramid kwasu lizerginowego. 3 g racemicznego hydrazynu kwasu lizerginowego przeprowadza się w azyd, który dodaje się do roztworu 110 cm³ 0,1-n ługu sodowego, zawierającego 1,5 g tyraminy w temperaturze 0°C. Powstałą zawieszinę wstrząsa się, aż praktycznie biorąc cały azyd przejdzie do roztworu. Klarowny przesączony roztwór nasycy się w 0°C bezwodnikiem kwasu węglowego, przy czym wydziela się tyramid kwasu lizerginowego w postaci krystalicznej. Otrzymu-

je się go w postaci odpowiedniej do analiz przez przekrystalizowanie z małej ilości acetonu, przy czym z rozpuszczalnika tego krystalizuje on w postaci krótkich, skośnie ściętych graniastosłupów, rozkładających się w temperaturze 205 — 210°C (poprawiony). Związek ten rozpuszcza się łatwo w rozcieńczonym kwasie jak również w rozcieńczonym ługu (wodorotlen fenolowy). Otrzymany związek wykazuje nie zmienioną niebieską reakcję Kellera. Za pomocą analizy elementarnej tego związku znaleziono, iż zawiera on *C* = 74,22; 74,03%; *H* = 6,72; 6,80%; *N* = 10,96; 10,83%. Tyramid kwasu lizerginowego o wzorze: $C_{24}H_{25}O_2N_3$ według obliczeń teoretycznych zawiera *C* = 74,37%; *H* = 6,51%; *N* = 10,85%.

Przykład V. *l*-norefedryd kwasu *d*-lizerginowego i *l*-norefedryd kwasu *l*-lizerginowego. 1 g świeżo otrzymanego racemicznego azynu kwasu lizerginowego wprowadza się do roztworu, zawierającego 1 g *l*-norefedryny w 20 cm³ alkoholu w temperaturze 0°C. Z otrzymanego roztworu reakcyjnego rozpuszczalnik odpędza się w próżni, a w celu usunięcia nadmiaru norefedryny wyciąga się lepka pozostałość kilkakrotnie stosując każdorazowo po 20 cm³ wody; następnie rozpuszcza się suchy związek bezpostaciowy w 20 cm³ alkoholu absolutnego i wkraplając wprowadza nieco większą niż równoważną ilość alkoholowego roztworu kwasu fosforowego. Opada przy tym trudno rozpuszczalny w alkoholu absolutnym fosforan *l*-norefedrydu kwasu *d*-lizerginowego w postaci białych płatków, podczas gdy *l*-norefedryd kwasu *l*-lizerginowego pozostaje w roztworze alkoholowym, z którego można go wydzielić za pomocą eteru. Fosforany te rozpuszcza się w wodzie i wydziela z nich wolne zasady za pomocą dwuwęglanu sodu. W celu otrzymania optycznie czystych izomerów powtarza się frakcjonowane wytrącanie fosforanów z roztworu alkoholowego.

l - norefedryd kwasu *d* - lizerginowego krystalizuje w blaszkach z eteru. Polaryzacja: 0,0233 g związku rozpuszczonego w 10 cm³ acetonu skręca w rurce 1 dm w temperaturze 22°C płaszczyznę światła spolaryzowanego o 0,69° na prawo

$$[\alpha]_D^{22} = +296^\circ.$$

l - norefedryd kwasu *l* - lizerginowego otrzymuje się z eteru w postaci długich igieł o punkcie topnienia 125 — 130°C (poprawiony). Polaryzacja: 0,0207 g substancji rozpuszczonej w 10 cm³ acetonu skręca w 1 dm rurce w 22° płaszczyznę światła spolaryzowanego o 0,45° na lewo.

$$[\alpha]_D^{22} = -217^\circ.$$

Efedrydy kwasu lizerginowego dają niezmienną reakcję barwną Kellera tak samo, jak alkaloidy sporyszu.

Przykład VI. Racemiczny dwuetyloetyleno-dwuamid kwasu lizerginowego.

Do świeżo przygotowanego roztworu, wytworzonego z 1 g azydku kwasu lizerginowego w 200 cm³ eteru, dodaje się roztwór eterowy 1 g asymetrycznej dwuetyloetyleno - dwuaminy i mieszaninę przechowuje w ciągu jednego dnia w temperaturze pokojowej chroniąc przed światłem. Następnie wydziela się część produktu reakcji w krótkich jasnożółtych kryształach, narastających na ściankach kolbki. Roztwór nad kryształami odparowuje się i pozostałość przemywa wodą, przy czym uzyskuje się resztę dwuetylo - etyleno - dwuamidu kwasu lizerginowego bardzo trudno rozpuszczalnego w wodzie. Związek ten otrzymuje się z wydajnością około 0,9 — 1,0 surowego produktu.

W celu oczyszczenia rozpuszcza się go w 25-krotnej ilości ciepłego alkoholu, z którego przy ochładzaniu wydziela się nowy alkaloid w klarownych krótkich płytkach sześciobocznych. Punkt topnienia wynosi 194°C (poprawiony) z rozkładem. Otrzymany związek rozpuszcza się bardzo

łatwo w chloroformie, trudniej w alkoholu, acetonie i benzenie, w wodzie związek ten jest praktycznie biorąc nierozpuszczalny. Analiza odpowiada wzorowi sumarycznemu $C_{22}H_{30}ON_4$. Otrzymany dwuetylo - etyleno - dwuamid kwasu lizerginowego daje niebieską reakcję Kellera.

Przykład VII. Racemiczny dwumetylo - amid kwasu lizerginowego. Świeżo przygotowany roztwór 1 g kwasu lizerginowego w 200 cm³ eteru i 5 cm³ normalnego alkoholowego roztworu dwumetyloaminy miesza się w 0°C i w temperaturze pokojowej pozostawia przez 1 dzień chroniąc przed działaniem światła. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik w próżni i rozciera oleistą pozostałość z małą ilością wody dopóty, aż pozostałość przemieni się w proszek. Wysuszony produkt surowy wyciąga się 100 cm³ wrzącego benzenu, odfiltruje od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i przekrystalizowuje pozostałość z roztworu benzolowego w małej ilości acetonu. W celu uzyskania związku w stanie czystym przekrystalizowuje się jeszcze raz z gorącego benzenu, z którego związek wydziela się w cienkich płytkach sześciobocznych, topniejących w 198°C (poprawiony) z ciemnieniem. Otrzymany związek uzyskuje się z wydajnością 0,3 g. Związek ten zatrzymuje uporczywie pół cząsteczki benzenu krystalizacyjnego, który powoli ulatnia się dopiero pod bardzo zmniejszonym ciśnieniem w 100°C. Analiza wykazuje, iż otrzymany związek odpowiada wzorowi: $C_{18}H_{21}ON_3$.

Racemiczny dwumetylo - amid kwasu lizerginowego rozpuszcza się łatwo w alkoholu i acetonie, dość trudno — w benzenie, a praktycznie biorąc jest nierozpuszczalny w wodzie. Nowy ten alkaloid daje niebieską reakcję Kellera.

Przykład VIII. Racemiczny anilid kwasu lizerginowego.

Do świeżo przygotowanego roztworu 1 g azydku kwasu lizerginowego w 200 cm³

eteru dodaje się 5 cm³ aniliny. Eter odparowuje się w próżni i pozostały roztwór ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni wodnej w obecności azotu. Następnie oddestylowuje się główną część nadmiaru aniliny w próżni i wylewa pozostałość, rozpuszczoną w małej ilości benzenu, na warstwę tlenku glinu. Przy przemycaniu benzenem przechodzą resztki aniliny szybko do przesączu, podczas gdy anilid kwasu lizerginowego posuwa się powoli we wspomnianej warstwie. W górnej części warstwy filtrującej pozostają ciemne zanieczyszczenia. Po usunięciu tych zanieczyszczeń w sposób mechaniczny wypłukuje się anilid kwasu lizerginowego benzenem zawierającym 1% alkoholu. Pozostałość po wypłukaniu produktu krystalizuje łatwo z alkoholu w krótkich ściętych słupach topniejących z rozkładem w 192°C (poprawiony). Otrzymany związek uzyskuje się z wydajnością wynoszącą 0,6 g. Analiza elementarna wykazuje, iż odpowiada on wzorowej $C_{22}H_{21}ON_3$.

Racemiczny anilid kwasu lizerginowego rozpuszcza się łatwo w alkoholu, trudniej — w acetonie lub alkoholu i trudno — w benzenie, oraz praktycznie biorąc związek powyższy jest nierozpuszczalny w wodzie. Nowy ten alkaloid daje niebieską reakcję Kellera, charakteryzującą alkaloidy sporyszu.

Przykład IX. Do roztworu 1 części wagowej azydku kwasu lizerginowego w 300 częściach wagowych eteru dodaje się 1 część wagową sześciohydroaniliny i mieszaninę reakcyjną pozostawia w ciągu 12 godzin w 20°C. Następnie przemycza się roztwór eterowy kilkakrotnie małą ilością

wody w celu usunięcia azotowodoru sześciohydroaniliny, tworzącego się podczas przemiany. Z wysuszonego roztworu eterowego otrzymuje się po odparowaniu eteru jasny olej, który rozciera się z 20 częściami wagowymi wody. Wydzielający się przy tym lepki sześciohydroanilid kwasu lizerginowego przekrystalizowuje się z alkoholu. Nowy ten alkaloid wydziela się z alkoholu w postaci krótkich zaokrąglonych graniastosłupów topniejących w 193 — 194°C (poprawiony); otrzymuje się go z wydajnością wynoszącą 0,8 części wagowych. Analiza wykazuje, iż odpowiada on wzorowi: $C_{22}H_{21}ON_3$. Otrzymany sześciohydroanilid kwasu lizerginowego rozpuszcza się dość łatwo w alkoholu, acetonie i benzenie, trudno — w wodzie i daje charakterystyczne barwne reakcje alkaloidów sporyszu.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania związków o charakterze alkaloidów sporyszu, znamieny tym, że azydy kwasu lizerginowego, otrzymane w znany sposób z hydrazydów kwasu lizerginowego, poddaje się reakcji z pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi zasadami alifatycznymi, aralifatycznymi, aromatycznymi i hydroaromatycznymi, najlepiej w niskiej temperaturze i w obecności obojętnego rozpuszczalnika oraz środka wiążącego kwas, w celu przemiany w związki w rodzaju amidów kwasowych.

Chemische Fabrik
vormals Sandoz.
Zastępca: Inż. S. Głowacki,
rzecznik patentowy.

