

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

266 767

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/02

(21) PV 4415-88.N
(22) Přihlášeno 23 06 88

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 31 05 90

(75)
Autor vynálezu

VESELÝ ZDENĚK ing. CSc.,
TROJÁNEK JAN ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby lysergenu

(57) Řešení se týká získávání lysergenu z alkaloidu agroklavinu oxidací aktivním oxidem manganičitým nebo manganem barnatým v methanolovém roztoku. Lysergen je vhodnou surovinou pro přípravu látek s cennými biologickými účinky použitelných k přípravě léčiv různých indikačních oblastí.

15 - 30 °C 30 až 40 h. Pak se oddělí pevná fáze a filtrát se po oddestilování všech těkavých podílů chromatografuje na sloupci silikagelu. Výtěžky lysergenu (I) uspokojivé kvality se pohybují mezi 25 až 30 %.

Provedení obou alternativních postupů je jednoduché a nevyžaduje žádné náročné zařízení.

Způsob výroby podle vynálezu je nejlépe patrný z příkladů provedení, které ilustrují, ale nikterak neomezuji obecnost postupu podle vynálezu.

Příklad 1

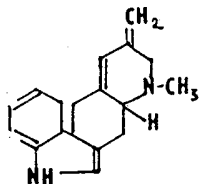
K roztoku 0.955 g (4 mmol) agroklavinu ve 100 ml bezvodého methanolu se přidá 3.5 g (40 mmol) aktivního oxidu manganického a směs se míchá nebo třepe při teplotě místnosti. Po 10 až 16 h bylo přidáno dalších 3.5 g (40 mmol) aktivního oxidu manganického a po dalších 30 h ještě 1.75 g (20 mmol). Po 60 až 66 h byla reakce skončena, pevná fáze odsáta, promyta důkladně methanolem a methanol oddestilován ve vakuu na rotační odparce. Hnědý odparek (0.960 g) byl chromatografován na sloupci 15 g silikagelu, kam byl nasypán po adsorpci na 1.5 g silikagelu. Sloupec byl nejprve vymýván 600 ml benzenem a lysergen byl vymyt směsí benzen-chloroform 1 : 1. Celkem bylo získáno 0.3118 g chromatograficky jednotného lysergenu, t.t. 243 až 246 °C (rozklad), výtěžek 32.6 %.

Příklad 2

K roztoku 238 mg (1 mmol) agroklavinu v 50 ml methanolu bylo přidáno 2.56 g (10 mmol) mangananu barnatého a směs byla třepána při teplotě místnosti 24 h. Potom bylo přidáno ještě 1.3 g (5 mmol) mangananu barnatého a směs byla třepána dále ještě 36 h. Po skončení reakce byla pevná fáze odsáta přes vrstvu z 1 g křemeliny a důkladně promyta methanolem. Po oddestilování methanolu byl získán odparek (0.255 g), který byl chromatografován na sloupci 4 g silikagelu. Sloupec byl nejprve promyt 150 ml benzenem a lysergen byl vymyt směsí benzen-chloroform 1 : 1. Bylo získáno 65 mg chromatograficky jednotného lysergenu, t.t. 242 až 245 °C (rozklad), výtěžek 27.5 %.

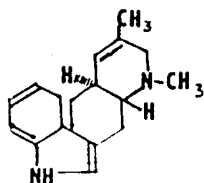
P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby lysergenu vzorce I



(I)

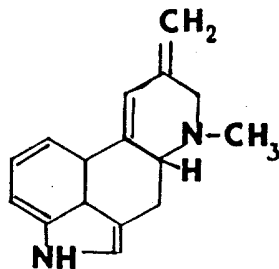
vyznačující se tím, že se agroklavin vzorce II



(II)

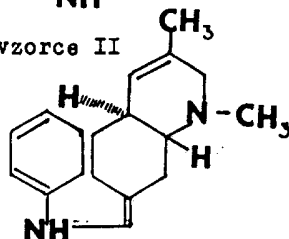
oxiduje aktivním oxidem manganickým nebo mangananem barnatým v methanolu při teplotě 15 až 30 °C.

Vynález se týká způsobu výroby lysergenu vzorce I



(I)

z alkaloidu agroklavinu vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že se agroklavin (II) oxiduje v methanolovém roztoku aktivním oxidem manganičitým nebo mangananem barnatým.

Lysergen (I) patří do skupiny klavinových basí a jeho ergolinová struktura jej řadí mezi vhodné suroviny pro výrobu látek s cennými biologickými účinky využitelnými k přípravě léčiv v důležitých indikačních oblastech.

Lysergen (I) byl dosud připravován z klavinového alkaloidu elymoklavinu (8-hydroxymethyl-6-methyl-8-ergolenu) aliminací molekuly vody nejvýhodněji působením p-toluen-sulfochloridu v nadbytečném množství pyridinu a následným rozkladem vzniklého p-toluensulfonanu 6-methyl-8-pyridiniummethyl-8-ergolenu v alkalickém prostředí (Schreier E.: *Helv.Chim.Acta* **41**, 1984 (1985)). V malém množství se také vyskytuje jako těžko oddělitelná vedlejší látka při izolaci agroklavinu a elymoklavinu z fermentačních medií při jejich výrobě. Výroba této sloučeniny z agroklavinu (II) nebyla dosud popsána.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se agroklavin (II) podrobí v heterogenní soustavě methanol-aktivní oxid manganičitý oxidací při teplotě 15 až 30 °C a finální produkt - lysergen (I) - se izoluje vhodnou cestou, např. sloupcovou chromatografií. Důležitou podmínkou je kvalita aktivního oxidu manganičitého. Jeho příprava byla mnohokrát popsána (např. Attenburrow J. a sp.: *J.Chem.Soc.* **1952**, 1094; Vereshchagin L.I. a sp.: *Ž.Org.Chim.* **8**, 1129 (1972)), spolehlivých výsledků bylo dosaženo také postupem, který popsal Fatiadi A.J.: *Synthesis* **1976**, 65.

Jiným použitelným oxidačním činidlem je manganan barnatý (Firouzabadi H., Ghaderi E.: *Tetrahedron Lett.* **1978** (9), 839), proti aktivnímu oxidu manganičitému však reaguje pomaleji a poskytuje o něco nižší výtěžky.

Při způsobu výroby podle vynálezu se postupuje např. tak, že se k roztoku agroklavinu (II) v bezvodém methanolu přidává v několika dávkách pevný aktivní oxid manganičitý ve značném nadbytku (až 25 násobek) a reakční směs se intenzivně míchá nebo třepe při 15 - 30 °C teplotě. Po 60 až 70 h se pak oddělí pevná fáze a filtrát se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu. Z benzen-chloroformových eluátů se získá lysergen (I) o čistotě dostatečné pro další reakce. Výtěžky se pohybují mezi 30 až 40 %.

Při jiné modifikaci, se k methanolovému roztoku agroklavinu (II) postupně přidává 15 až 20% nadbytek pevného mangananu barnatého a reakční směs se míchá za teploty