



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.05.1970 (P. 140412)

Pierwszeństwo:
06.05.1969 dla zastrz. 1—7
02.07.1969 dla zastrz. 8—10 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.10.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1976

MKP C07d 43/20

Int. Cl. ²
C07D 519/02

Twórcy wynalazku: Paul Stadler, Peter Stutz, Stephan Guttman.

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria).

Sposób wytwarzania związków heterocyklicznych — pochodnych ergopeptyny

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym $\overline{x}$ y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}$ lub $-\text{CH}=\text{C}$, R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik alilowy lub benzyłowy, a $\text{NH}-\text{A}$ oznacza grupę polipeptydową o budowie pierścieniowej typu grup polipeptydowych występujących w alkaloidach peptydowych sporyszu. Przykładami związków o wzorze 1 są peptydowe alkaloidy sporyszu wymienione w przykładach I — X oraz 9,10-dwuwodoroergostyna, 9,10-dwuwodoroergowalina, 9,10-dwuwodoroergonina i ergoptyna.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a $\overline{z}$ x y oznacza grupę $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$,

$\text{C}=\text{CH}-\text{CH}$ lub $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu trójfluorooctowego w obecności kwasu trójfluorooctowego i w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny takich rozpuszczalników, w temperaturze -20 do -10°C i otrzymany mieszany bezwodnik kwasu trójfluorooctowego ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się

2

reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym $-\text{NH}-\text{A}$ ma wyżej podane znaczenie, stosując związek o wzorze 2 w postaci soli i prowadząc tę reakcję w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej w temperaturze -20 do -10°C i w środowisku organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji lub mieszaniny takich rozpuszczalników. Jako związek o ogólnym wzorze 3 stosuje się korzystnie mieszaninę kwasu 1- R_1 -lizergowego, 1- R_1 -izolizergowego i 1- R_1 -6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego o dowolnym stosunku składników.

Wytwarzając mieszane bezwodniki związków o ogólnym wzorze 3 z kwasem trójfluorooctowym, na 1 mol związku o wzorze 3 w postaci jednowodzianu stosuje się 2-2,4 mola bezwodnika kwasu trójfluorooctowego lub na 1 mol bezwodnego związku o wzorze 3 stosuje się 1-1,4 mola bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 2 mole kwasu trójfluorooctowego. W przypadku stosowania związku o wzorze 3 zawierającego inną ilość wody niż w jednowodzianie lub w związku bezwodnym, ilość bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i kwasu trójfluorooctowego zmienia się odpowiednio. W reakcji tej na 1 mol mieszanego bezwodnika związku o ogólnym wzorze 3 z kwasem trójfluorooctowym powstają zawsze około 3 mole kwasu trójfluorooctowego.

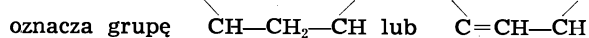
Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się związki

o ogólnym wzorze 3, w którym z x y oznacza grupę



wówczas korzystnie jest stosować je w postaci wodnianów, gdyż wtedy unika się strat, powstających przy suszeniu tych kwasów karboksylowych, ulegających łatwo rozkładowi.

Związki o ogólnym wzorze 3, w którym z x y



i R_1 ma wyżej podane znaczenie, można łatwo suszyć przez ogrzewanie pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury nie wyższej niż 150°C. W tych samych warunkach można nieoczekiwanie dobrze suszyć również mieszaniny kwasów 1- R_1 -lizergowych, 1- R_1 -izolizergowych i 1- R_1 -6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowych. Związki te, jak również ich mieszaniny, stosuje się przeto korzystnie w postaci suchej.

Jako obojętne w warunkach reakcji rozpuszczalniki organiczne i ich mieszaniny stosuje się na przykład acetonitryl, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, nityl kwasu propionowego, N-metylopirolidon, chlorek metylenu lub ich mieszaniny. Kolejność dodawania reagentów przy wytwarzaniu mieszanym bezwodników jest dowolna. Można na przykład wytwarzać zawiesinę bezwodnych związków o wzorze 3 w jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników i przez dodanie 1—5 moli, korzystnie 2 moli kwasu trójfluorooctowego wytwarza się roztwór, do którego następnie dodaje się 1 mol bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, albo też oba reagenty wkrapla się równocześnie do zawiesiny związku o ogólnym wzorze 3 w obojętnym rozpuszczalniku. Można też zmienić kolejność wkrapiania kwasu trójfluorooctowego i bezwodnika kwasu trójfluorooctowego.

Otrzymane w ten sposób mieszane bezwodniki związków o ogólnym wzorze 3 z kwasem trójfluorooctowym ulegają bardzo łatwo rozkładowi i stosuje się je bezpośrednio dalej w postaci roztworu. Do tego roztworu dodaje się niezwłocznie związek o ogólnym wzorze 2 w postaci jego soli, na przykład chlorowodoru, przy czym w celu otrzymania najlepszej wydajności stosuje się 1 mol soli związku o wzorze 2 na 1,3—2 moli mieszanego bezwodnika kwasu trójfluorooctowego ze związkiem o ogólnym wzorze 3. Dodając następnie w temperaturze —20°C do —10°C duży nadmiar trzeciorzędowej zasady organicznej, uwalnia się zasadę o ogólnym wzorze 2 i zasada ta reaguje samorzutnie z mieszanym bezwodnikiem kwasu trójfluorooctowego i związku o ogólnym wzorze 3. Można też zmienić kolejność dodawania zasady i związku o wzorze 2 w postaci jego soli. Reakcja przebiega szybko, ale korzystnie jest pozostawić mieszaninę reakcyjną na okres 15—100 minut w temperaturze —15—0°C. Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się z wydajnością praktycznie biorąc równą wydajności teoretycznej, w stanie czystym, toteż zbędne jest oczyszczanie ich na drodze chromatograficznej.

W porównaniu ze znanym sposobem, polegającym na reakcji chlorowodoru chlorku kwasowego szeregu kwasu lizergowego z solą zasadowego pep-

tydu z grupy alkaloidów sporyszu w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego i w obecności środka wiążącego kwas, sposób według wynalazku ma tę zaletę, że unika się wytwarzania i wyodrębniania chlorowodoru chlorku kwasowego szeregu kwasu lizergowego. Przy wytwarzaniu tych chlorowodorów trzeba stosować duży nadmiar czystego trójchlorku fosforu i pięciochlorku fosforu, których usuwanie po zakończeniu reakcji jest uciążliwe. Poza tym chlorowodorki chlorków kwasowych szeregu kwasu lizergowego są trudne do stosowania w skali technicznej, a to z uwagi na ich wyjątkowo dużą higroskopijność i łatwość rozkładania się. Wszystkich tych niedogodności unika się stosując sposób według wynalazku, poza tym sposób ten umożliwia skrócenie procesu syntezy peptydoalkaloidów sporyszu o jedno stadium.

Szczególnie korzystnie jest stosować jako produkt wyjściowy związki o wzorze ogólnym 3 w postaci mieszaniny kwasu lizergowego, izolizergowego i 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergolenokarboksylowego. Mieszaninę tę można wytwarzać bezpośrednio na drodze saprofitycznej hodowli szczepu grzyba NRRL 3080 gatunku *Claviceps paspali* Stevens i Hall. Dzięki temu sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie cennych w lecznictwie związków o ogólnym wzorze 1, na przykład alkaloidów grupy ergotaminy i ergotoksyny, wychodząc z technicznie łatwo dostępnych produktów wyjściowych, znacznie tańszych od produktów wyjściowych stosowanych w znanych sposobach.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach, które jednak nie ograniczają jego zakresu. Temperatury w tych przykładach są temperaturami skorygowanymi i podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Ergotamina i ergotaminina. 3,72 g (13 milimoli) jednowodzianu kwasu d-lizergowego miesza się z 20 ml bezwodnego acetonitrylu i otrzymaną zawiesinę mieszając chłodzi do temperatury —20°C, po czym dodaje się roztwór 5,46 g (26 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego w 20 ml bezwodnego acetonitrylu tak, aby temperatura mieszaniny nie wzrosła ponad —20°C. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze —20°C i do klarownego roztworu dodaje 3,68 g (10 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-metyloosmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c] pirazyny i do otrzymanej zawiesiny dodaje 20 ml bezwodnej pirydyny tak, aby temperatura mieszaniny nie wzrosła powyżej —10°C. Następnie miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze —10—0°C, po czym mieszaninę wlewa się do 500 ml chlorku metylenu, dodaje 100 ml 2 n roztworu węgla sodowego i wytrząsa. Oddzieloną fazę wodną ekstrahuje się czterokrotnie porcjami po 100 ml chlorku metylenu, połączone roztwory organiczne przemywa się 50 ml 2 n roztworu węgla sodowego, suszy mieszając nad 20 g siarczynu sodowego z dodatkiem 2 g węgla aktywowanego i odsącza. Z przesącza oddestylowuje się rozpuszczalnik pod ciśnieniem 15 mm Hg, po czym dwukrotnie dodaje po 200 ml toluenu i oddestylowuje toluen, usuwając równocześnie resztę pi-

rydyny. Pozostałość w postaci proszku o barwie jasnożółtej przekrystalizowuje się z 50 ml metanolu, otrzymując czystą, krystaliczną ergotamininę o temperaturze topnienia 236–237°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = +375^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie).

Ług macierzysty doparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w mieszaninie 40 ml metanolu i 7 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje 0,25 g kwasu siarkowego w małej ilości metanolu, przy czym ergotamina jako trudnorozpuszczalny siarczan krystalizuje. Mieszaninę pozostawia się w lodówce na okres 2 godzin i otrzymuje się połyskujące kryształy o barwie brązowej, topiące się w temperaturze 201–203°C. Produkt ten wytrząsa się z 5% roztworem wodnym amoniaku i chloroformem, suszy nad siarczanem sodowym i węglem aktywowanym, dodaje teoretycznie obliczoną ilość kwasu winowego w metanolu i odparowuje, otrzymując bezpośrednio bez dalszego oczyszczania winian ergotaminy o barwie prawie białej.

Ług macierzysty po krystalizacji siarczanu ergotaminy zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i przeprowadza w sposób wyżej opisany. Chromatografując na 30-krotnej ilości tlenku glinowego o stopniu aktywności 1 i eluując chlorkiem metylenu otrzymuje się dalszą porcję czystej ergotamininy, a eluując chlorkiem metylenu zawierającym 0,5% metanolu otrzymuje się dalszą porcję ergotaminy. Ergotamininę można przeprowadzić w siarczan ergotaminy, rozpuszczając ją w podwójnej ilości lodowatego kwasu octowego i traktując teoretycznie obliczoną ilością kwasu siarkowego w 10-krotnej ilości metanolu i pozostawiając do krystalizacji w temperaturze pokojowej. W ten sposób zwiększa się odpowiednio wydajność czystego winianu ergotaminy.

Przykład II. Ergotamina i ergotaminina. 10,7 g (40 milimoli) bezwodnej mieszaniny zawierającej 40% kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, 40% kwasu lizergowego i 20% kwasu izolizergowego miesza się z 40 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i do otrzymanej zawiesiny dodaje mieszając 9,12 g (80 milimoli) kwasu trójfluorooctowego. Otrzymany roztwór chłodzi się do temperatury -20°C i wkrapla roztwór 10,08 g (48 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego w 40 ml bezwodnego acetonitrylu. Wkraplanie prowadzi się z taką prędkością aby temperatura mieszaniny nie wzrosła powyżej -15°C i po zakończeniu wkraplania miesza się w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym dodaje 7,36 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-metylo-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny, a następnie wkrapla szybko 40 ml bezwodnej pirydyny tak, aby temperatura mieszaniny nie wzrosła powyżej -10°C . Po zakończeniu wkraplania miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$, po czym wlewa mieszaninę do 1 litra chlorku metylenu, wytrząsa z 200 ml 2n roztworu węglanu sodowego i postępuje dalej w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się ergotamininę o barwie białawej i o temperaturze topnienia 234°C (rozkład) i siarczan ergotaminy o barwie jasno brązowej i temperaturze topnienia 203°C (rozkład). Ergota-

mininę przeprowadza się w siarczan ergotaminy w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład III. Ergostyna. Ergostynę otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie II z 10,7 g (40 milimoli) bezwodnej mieszaniny, składającej się z 40% kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, 40% kwasu lizergowego i 20% kwasu izolizergowego, stosując jako składniki reakcji 9,12 g (80 milimoli) kwasu trójfluorooctowego, 10,08 g (48 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 11,12 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny, zawierającego 2 mole krystalizacyjnego dioksanu.

Przykład IV. Ergokrystyna. Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, stosując 10,7 g (40 milimoli) bezwodnej mieszaniny zawierającej 40% kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, 40% kwasu lizergowego i 20% kwasu izolizergowego oraz 9,12 g (80 milimoli) kwasu trójfluorooctowego, 10,08 g (48 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 9,4 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-izopropyl-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny, zawierającego 1 mol krystalizacyjnego dwumetyloformamidu.

Przykład V. Ergowalina. Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, stosując 10,7 g (40 milimoli) bezwodnej mieszaniny zawierającej 40% kwasu 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, 40% kwasu lizergowego i 20% kwasu izolizergowego oraz 9,12 g (80 milimoli) kwasu trójfluorooctowego, 10,08 g (48 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i 6,4 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-metylo-5-izopropyl-10b-hydroksy-3,6-dwuketo-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny.

Stosując sposoby analityczne do opisanych w przykładach II–V, wytwarza się ergokorninę, ergokryptynę i ergoninę.

Przykład VI. 9,10-dwuwodorogotamina. 2,05 g (7,5 milimola) kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego zawierającego 0,2 równoważnika molowego wody miesza się z 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i do otrzymanej zawiesiny dodaje 1,72 g (15 milimoli) kwasu trójfluorooctowego. Otrzymany roztwór chłodzi się mieszając do temperatury -10°C i wkrapla 2,10 g (10 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, dodaje 2,3 ml bezwodnej pirydyny i miesza w ciągu 15 minut w temperaturze -10°C . Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury -15°C , dodaje 1,84 g (5 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-metylo-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny i do otrzymanej zawiesiny wkrapla niezwłocznie 10 ml bezwodnej pirydyny. Mieszaninę pozostawia się na okres 1 godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$, po czym wlewa do ochłodzonego lodem wodnego roztworu amoniaku i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 500 ml chlorku metylenu. Wyciągi organiczne łączy się, suszy nad siarczanem sodowym z dodatkiem

węgla aktywowanego, odsącza i z przesączu oddestylowuje łagodnie pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Jako pozostałość otrzymuje się surową zasadę w postaci piany o barwie jasnożółtej. Pozostałość tę rozpuszcza się w 15 ml rozcieńczonego wodą octonu, przy czym z roztworu wykrysztalizowuje bezpośrednio 9,10-dwuwodoroergotaminę w postaci połyskujących graniastosiupów o barwie jasnożółtej, zawierających aceton i wodę krystalizacyjną. Rozpuszczalniki te usuwa się przez suszenie pod silnie obniżonym ciśnieniem w temperaturze 80°C, otrzymując 9,10-dwuwodoroergotaminę o temperaturze topnienia 235°C (rozkład, $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c=0,5$ w pirydynie). Badania metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazują, że produkt ten jest czystym produktem. Z ługu pokrysztalizacyjnego drogą chromatografii za pomocą chlorku metylenu zawierającego 0,5% metanolu na kolumnie zawierającej 50-krotną ilość tlenku glinowego i 1 stopniu aktywności, otrzymuje się dodatkowo 9,10-dwuwodoroergotaminę.

Przykład VII. Ergostyna. 10,75 g (37,5 milimola) jednowodzianu kwasu d-lizergowego miesza się z 500 ml bezwodnego acetonitrylu i otrzymaną zawiesinę chłodzi mieszając do temperatury -20°C , po czym wkrapla szybko 15,8 g (75 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i otrzymany klarowny roztwór miesza w ciągu 5 minut w temperaturze -20°C i następnie w temperaturze -15°C dodaje do roztworu 13,9 g (25 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-benzyló-3,6-dwuketo-10b-hydroksypośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny, zawierającego 2 mole krystalizacyjnego dioksanu. Następnie wkrapla się 50 ml bezwodnej pirydyny tak, aby temperatura mieszaniny nie przekroczyła -10°C o otrzymany klarowny roztwór pozostawia się na okres 1 godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$. Roztwór ten wlewa się do 1 litra chlorku metylenu, dodaje 300 ml 2 n roztworu węglanu sodowego, wytrząsa i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 500 ml chlorku metylenu. Połączone wyciągi organiczne suszy się nad siarczanem sodowym z dodatkiem węgla aktywowanego i oddestylowuje łagodnie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pianistą pozostałość o barwie żółto-brązowej chromatografuje się na 15-krotnej ilości tlenku glinowego i 1 stopniu aktywności. Za pomocą chlorku metylenu eluuje się mieszaninę ergostyny i ergostyniny, rozpuszcza ją w etanolu z dodatkiem małej ilości lodowatego kwasu octowego i traktuje kwasem maleinowym w ilości nieco większej od obliczonej teoretycznie. Mieszaninę pozostawia się na okres 3 dni w temperaturze pokojowej, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i odsącza. Otrzymuje się krystaliczny dwumaleinian ergostyny o barwie białej i o temperaturze topnienia $174-175^\circ\text{C}$ (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$ ($c=1$, woda : etanol 1 : 1). Po odparowaniu przesącza do sucha pozostałość wytrząsa się z chlorkiem metylenu i 2 n roztworem węglanu sodowego, oddziela fazę organiczną, suszy i odparowuje do sucha, a następnie chromatografuje na tlenku glinowym o 1 stopniu aktywności w ilości 30-krotnej, eluując chlorkiem metylenu. Otrzymuje się dodatkową ilość

ergostyny w postaci pianistego produktu o barwie żółtawej. Produkt ten przeprowadza się w dwumaleinian ergostyny w sposób opisany wyżej.

Przykład VIII. 9,10-dwuwodoroergokrystyna. Zawiesinę 8,2 g (30 milimoli) kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego o zawartości 0,3 równoważników molowych wody w 200 ml bezwodnego acetonitrylu chłodzi się do temperatury -15°C i mieszając w temperaturze -15°C wkrapla 8,4 g (40 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się 9,4 g (20 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzyló-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-izopropylóośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny i miesza w temperaturze -15°C aż do otrzymania roztworu, a następnie dodaje 30 ml bezwodnej pirydyny. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$, dodaje 20 ml wody i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z 200 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8 : 2) i 50 ml 1 n kwasu solnego, rozdziela fazy, fazę organiczną przemywa dwukrotnie 50 ml 1 n roztworu kwasu solnego, łączy fazy wodne, ekstrahuje je czterokrotnie porcjami po 50 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8 : 2) i połączone wyciągi przemywa 100 ml 4 n roztworu węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml gorącego acetonu i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 0°C . Po odsączeniu kryształów i wysuszeniu otrzymuje się 9,10-dwuwodoroergokrystynę o temperaturze topnienia 182°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c=1$ w pirydynie).

Przykład IX. 9,10-dwuwodoroergokryptyna. Do zawiesiny 4,1 g (15 milimoli) kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego (zawierającego 0,3 równoważniki molowe wody) w 120 ml bezwodnego acetonitrylu wkrapla się mieszając w temperaturze -15°C 4,2 g (20 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze -15°C , a następnie dodaje 4,2 g (10 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-izopropyló-5-2-metylopropyló-1-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny. Po całkowitym rozpuszczeniu dodaje się 15 ml bezwodnej pirydyny i miesza w ciągu godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$. Następnie dodaje się 10 ml 4 n roztworu węglanu sodowego i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C . Pozostałość wytrząsa się z 100 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8 : 2) i 20 ml 4 n roztworu węglanu sodowego i rozdziela fazy. Fazę organiczną przemywa się trzykrotnie porcjami po 20 ml 4 n roztworu węglanu sodowego i połączone fazy wodne ekstrahuje czterema porcjami po 50 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8 : 2). Połączone wyciągi organiczne suszy się nad siarczanem sodowym z dodatkiem węgla aktywowanego, odsącza i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml gorącego etanolu, dodaje eteru aż do zmętnienia roztworu i pozostawia do krystalizacji. Otrzymana 9,10-dwuwodoroergokryptyna topi się

w temperaturze 236°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ ($c=1$ w pirydynie).

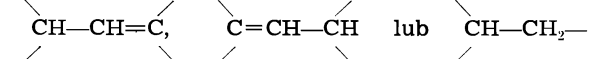
Przykład X. 9,10-dwuwodoroergokornina. Do zawiesiny 4,1 g (15 milimoli) kwasu 9,10-dwuwodorolizergowego o zawartości 0,3 równoważnika wody w 120 ml bezwodnego acetonitrylu wkrapla się mieszając w temperaturze -15°C 4,2 g (20 milimoli) bezwodnika kwasu trójfluorooctowego, następnie miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze -15°C , po czym dodaje 4,0 g (10 milimoli) chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2,5-dwuzopropyl-ośmiowodoro-8H-oksazolo-[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny. Do otrzymanego klarownego roztworu dodaje się 15 ml bezwodnej pirydyny, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze $-10-0^\circ\text{C}$, dodaje 10 ml 4 n roztworu węgla sodowego i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C . Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8:2) i 20 ml 4 n roztworu węgla sodowego, rozdziela fazy, fazę organiczną przemycza trzema porcjami po 20 ml 4 n roztworu węgla sodowego, połączone roztwory wodne ekstrahuje czterema porcjami po 50 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (8:2) i połączone fazy organiczne suszy nad siarczanem sodowym z dodatkiem węgla, przesącza i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml gorącego etanolu, do roztworu dodaje się eteru aż do pojawienia się zmętnienia, po czym pozostawia do krystalizacji. Otrzymana 9,10-dwuwodoroergokornina topi się z objawami rozkładu w temperaturze 185°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ ($c=1$ w pirydynie).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym x y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}$ lub $-\text{CH}=\text{C}$, R_1

oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik allylowy lub benzylowy, a $-\text{NH}-\text{A}$ oznacza grupę polipeptydową o budowie pierścieniowej typu grup polipeptydowych występujących w alkaloidach peptydowych sporyszu, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma

wyżej podane znaczenie, a z x y oznacza grupę



$-\text{CH}$, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu trójfluorooctowego w obecności kwasu trójfluorooctowego w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny takich rozpuszczalników, w temperaturze -20 do -10°C i otrzymany mieszaną bezwodnik kwasu

trójfluorooctowego ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i z x y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym $\text{NH}-\text{A}$ ma wyżej podane znaczenie, stosując związek o wzorze 2 w postaci jego soli, przy czym reakcję prowadzi się w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny takich rozpuszczalników, w temperaturze -20 do -10°C i następnie w ciągu krótkiego czasu w temperaturze poniżej 0°C .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1,3-2 moli mieszanego bezwodnika kwasu trójfluorooctowego ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i z x y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z 1 molem soli związku o ogólnym wzorze 2, w którym $-\text{NH}-\text{A}$ ma znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że trzeciorzędową zasadę organiczną stosuje się w dużym nadmiarze.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że jako trzeciorzędową zasadę organiczną stosuje się pirydynę lub jej homologi.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze $-15-0^\circ\text{C}$ na okres 15-100 minut.

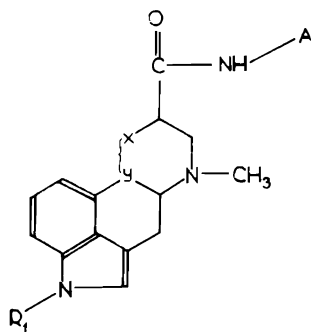
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o ogólnym wzorze 3 stosuje się mieszaninę zawierającą w dowolnym stosunku kwasy 1- R_1 -lizergowe, 1- R_1 -izolizergowe i 1- R_1 -6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowe, w których R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o ogólnym wzorze 3 stosuje się mieszaninę kwasu lizergowego, izolizergowego i 6-metylo- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-karboksylowego, otrzymaną na drodze saprofitycznej hodowli szczepu grzyba NRRL 3080 gatunku *Claviceps paspali* Stevens i Hall.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-5-benzylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-izopropyl-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2-izopropyl-5-(2-metylopropyl-1)-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny.

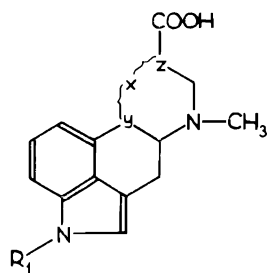
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-2,5-dwuzopropyl-ośmiowodoro-8H-oksazolo[3,2-a]pirolo[2,1-c]pirazyny.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3