



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209152
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/00

(22) Přihlášeno 13 02 74
(21) (PV 1001-74)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 01 02 83

(75)

Autor vynálezu

SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., BERAN MILOŠ RNDr. CSc.,
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., PRAHA,
KROPÁČEK PAVEL ing., TRTÍK BOHUMIL ing., ANDRÝSEK
STANISLAV ing., IMMR ADOLF, KRAJÍČEK ALOIS PhMr., Opava

(54) Způsob přípravy kyseliny lysergové z jejího síranu

Vynález se týká nového způsobu přípravy kyseliny D-lysergové z jejího síranu. Kyselina D-lysergová je důležitou výchozí látkou pro parciální syntézu terapeuticky významných analogů přirozených námelových alkaloidů, jako je např. methylergobasin, a rovněž pro parciální syntézu přirozených alkaloidů, jako např. ergobasinu.

Pro praktické účely se kyselina D-lysergová získává alkalickou hydrolysou námelových alkaloidů peptidového typu, nebo směsí amidů kyselin D-lysergové a D-isolysergové izolovaných ze saprofytních kultur různých druhů *Claviceps* (viz. např. Jacobs W. A., Craig L.C.: J. Biol. Chem. **104**, 547 (1934) a Rutschmann J. a Kobel H.: Franc. pat. 1,368,420). Z hydrolysátu se kyselina D-lysergová izoluje většinou ve formě síranu, který podle kvality výchozího materiálu a způsobu jeho zpracování je více nebo méně znečištěn nealkaloidními průvodními látkami, rozkladnými produkty alkaloidů vzniklými během hydrolyzy a anorganickými solemi. Uvolnění kyseliny D-lysergové z jejího síranu se provádí působením roztoku amoniaku v methanolu nebo v ethanolu, získaný roztok kyseliny se pak odpaří do sucha. Uvolnění kyseliny D-lysergové z jejího síranu není tedy spojeno s čistícím efektem, protože všechny balastní látky zůstávají v získaném odparku. Teprve potom následují čistící operace, které se v podrobnostech

mohou lišit, principiálně však se jedná vždy buď o krystalisaci surové kyseliny D-lysergové z vody, případně po předchozí její digesci s methanolem za účelem odstranění části barevných nečistot (viz např. Jacobs W. A., Craig L.C., loc. cit.) nebo je použito odbarvování roztoku surové kyseliny aktivním uhlím a její přesrážení z roztoku soli (např. Rutschmann J., Kobel H., loc. cit.). Všechny tyto čistící operace jsou spojeny se značnými ztrátami, má-li se dospět k produktu vyhovujícímu svojí kvalitou. Jediný známý postup, při němž kyselina D-lysergová není izolována z alkalického hydrolysátu jako síran, je postup podle čs. patentu 123 689. V tomto případě je kyselina D-lysergová vyjímána z alkalického hydrolysátu do směsi etheru s ethanolem. Další čištění probíhá za užití ionexů, při čemž se odstraní převážná část nečistot. Tímto postupem je dosahováno relativně dobrých výtěžků na směs kyseliny D-lysergové s kyselinou D-isolysergovou (v poměru asi 6,5 : 3,5), postup však vyžaduje zpracování velkých objemů ether-ethanolicých roztoků kyseliny a je tak v průmyslovém měřítku náročný pracovní, časově i z hlediska bezpečnosti práce. Získaný produkt se podle uvedeného čs. patentu event. dále čistí, za účelem snížení obsahu kyseliny D-isolysergové především v síran kyseliny D-lysergové.

Podle vynálezu se surový síran kyseliny D-lyser-

gové, získaný některými z popsanych způsobů jeho přípravy, nebo modifikací těchto popsanych způsobů, zpracuje na kyselinu D-lysergovou tak, že se ve vodné suspensi převede reakcí s přebytkem hydroxidem vápenatým ve vápenatou sůl kyseliny D-lysergové, vodný roztok vápenaté soli se alkalizuje amoniakem, pak nasatí kyslíčnickem uhličitým a po oddělení vyloučeného uhličitanu vápenatého se filtrát zpracuje na kyselinu D-lysergovou, např. zahustěním a oddělením vykrystalisované kyseliny.

Postup podle našeho vynálezu má několik výhod ve srovnání s dosud známými postupy. V první řadě je to spojení čistící operace s uvolněním kyseliny D-lysergové ze síranu.

Další, zásadní výhodou postupu dle vynálezu je, že umožňuje získat kyselinu D-lysergovou velmi čistou a téměř prostou kyseliny D-isolysergové. Takto připravená kyselina D-lysergová, prostá krystalového rozpouštědla, je 98 až 99%ní (stanovení spektrofotometricky) a obsahuje jen asi 1 až 5 % kyseliny D-isolysergové, jak vyplývá ze stanovené hodnoty $[\alpha]_D^{20}$ např. $+32,5^\circ$ (c 0,2, pyridin). Podle našeho vynálezu získaná kyselina D-lysergová je vhodným výchozím produktem pro syntesu výše uvedených farmaceutických preparátů a jiných derivátů kyseliny D-lysergové, resp. D-dihydrolysergové.

Důležité je rovněž, že úspěšné aplikaci postupu dle vynálezu není na závalu přítomnost i velkého množství anorganických solí ve zpracovávaném surovém síranu kyseliny D-lysergové. Jinak odstraňování řečených anorganických solí od síranu kyseliny D-lysergové je spojeno se značnými ztrátami na žádanou kyselinu. Postup podle vynálezu je materiálově nenáročný, rychle a snadno realizovatelný v průmyslovém měřítku.

Detaily o postupu podle vynálezu vyplývají z dále uvedeného příkladu.

Směs 5,8 g surového ergotaminu, obsahujícího 84,8 % alkaloidů (počítáno na ergotamin) s 151 ml

2N vodné methanolickeho (1 : 1) hydroxidu draselného a 151 ml ethanolu byla v atmosféře dusíku, v baňce opatřené zpětným chladičem s KOH uzávěrem vnořena do lázně předehřáté na 90 až 95 °C a mírně vařena 4 h. Po zahustění ve vakuu vodní vývěvy na objemu asi 80 ml byla směs okyselená, za vnějšího chlazení, 20 ml zředěné kyseliny sírové (1 : 1, objemově) a po 1 h stání při asi 5 °C byl síran kyseliny D-lysergové vyloučený ve směsi hlavně se síranem draselným, odsát a vysušen v exikátoru nad KOH. Bylo získáno 22,3 g surového produktu, který podle fotokolorimetrického stanovení obsahuje 9,5 % síranu kyseliny D-lysergové.

Surový síran kyseliny D-lysergové (22,3 g) byl promíchán s 22,3 g techn. hydroxidu vápenatého a směs byla rozetřena s 44,6 ml vody na jemnou pastu. Po 10 min roztírání byla pasta kvantitativně přenesena, za užití celkem 280 ml vody do baňky, směs zahřata na 50 °C, míchána 30 min a ještě za tepla odsáta na nuči. Filtrát byl zalkalisován koncentrovaným vodným amoniakem a sycen kyslíčnickem uhličitým až se již nevylučoval žádný uhličitan vápenatý (asi 30 min). Po skončení uvádění kyslíčnicku uhličitého musí být atmosféra nad roztokem amoniakální. Vyloučený uhličitan vápenatý byl odsát, filtrát zahustěn na malý objem a uložen do lednice při 5 °C. Po dokončení krystalizace byl vyloučený krystalisát rozmíchán s malým množstvím vody 35 °C teplé a kyseliny D-lysergové byla ještě za tepla odsáta, promyta malým množstvím vychlazené vody. Bylo získáno 1,24 g kyseliny D-lysergové o obsahu 98,8 % v látce prosté krystalového rozpouštědla. Z matečného louhu po prvním podílu kyseliny bylo získáno ještě 0,094 g produktu stejných vlastností. Celkový výtěžek kyseliny D-lysergové, vztažený na obsah alkaloidů (vyjádřeno jako ergotamin) ve výchozím souhrnu je 50 %, počítán na obsah kyseliny D-lysergové v surovém síranu je 64 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy kyseliny D-lysergové z jejího síranu, vyznačující se tím, že se surový síran kyseliny D-lysergové, zpracuje na kyselinu D-lysergovou reakcí s přebytkem hydroxidem vápenatým ve vápenatou sůl kyseliny D-lysergové,

vodný roztok vápenaté soli se alkalizuje amoniakem, pak nasatí kyslíčnickem uhličitým a po oddělení vyloučeného uhličitanu vápenatého se filtrát zpracuje na kyselinu D-lysergovou.