

2

POLSKA  
RZECZOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 72567

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Kl. 12p,11/01

Zgłoszono: 31.07.1968 (P. 128394)

Pierwszeństwo: 02.08.1967 Szwajcaria

MKP C07d 43/20

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.01.1975

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej

**Twórcy wynalazku:** Paul Stadler, Hartmut Hauth, Gernot Wersin,  
Stephan Guttman, Albert Hofmann, Peter Stütz,  
Hans Willems

**Uprawniony z patentu:** Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

## Sposób wytwarzania nowych peptydowych alkaloidów sporyszu

1  
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych peptydowych alkaloidów sporyszu o wzorze ogólnym 1, w którym  $\overline{x y}$  oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  lub  $-\text{CH}=\text{C}$ ,  $R_1$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a  $R_2$  oznacza grupę izopropylową lub izobutyłową, oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że zgodnie z pierwszym wariantem sole związków o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_2$  ma podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywnymi, zawierającymi grupy funkcyjne pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym 7, w którym  $R_1$  i  $\overline{x y}$  mają podane wyżej znaczenie, w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników i w obecności zasadowego środka kondensującego.

Zgodnie z drugim wariantem wytwarza się związki o wzorze 1, w którym  $\overline{x y}$  oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , a  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, przedstawione wzorem 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, przez uwodornianie związków o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają podane wyżej znaczenie.

Zgodnie z trzecim wariantem wytwarza się związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza rodnik mety-

2  
lowy, a  $\overline{x y}$  i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, przedstawione wzorem 4, w którym  $\overline{x y}$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, przez metylowanie związków o wzorze ogólnym 5, w którym  $\overline{x y}$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, w obecności mocnej zasady, w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

10  
Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzać w sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

15  
W reakcji kondensacji według wariantu pierwszego jako reaktywne pochodne kwasów o wzorze ogólnym 7 stosuje się ich mieszane bezwodniki z kwasem siarkowym, korzystnie chlorowodoroki chlorków kwasowych. Jako obojętne w warunkach reakcji rozpuszczalniki stosuje się na przykład dwumetyloformamid, acetonitryl, chlorek metylenu lub chloroform, a jako zasadowe środki kondensujące zwłaszcza trzeciorzędowe zasady organiczne, na przykład pirydynę lub trójetyloaminę, a także słabe nieorganiczne zasady, na przykład węglany metali alkalicznych. Reakcję prowadzi się, zależnie od charakteru użytej reaktywnej pochodnej kwasu, w temperaturze od około  $-20^\circ\text{C}$  do  $+20^\circ\text{C}$ .  
20  
Związki o wzorze ogólnym 6 stosuje się według wynalazku w postaci soli z mocnymi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, takimi jak na  
30  
przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy

albo kwas szczawiowy, maleinowy, metanosulfonowy lub winowy.

Korzystnie postępuje się tak, że chlorowodorek chlorku kwasowego o wzorze ogólnym 7 poddaje się reakcji z jedną z wyżej wymienionych soli związku o wzorze ogólnym 6, na przykład w środowisku chlorku metylenu, w którym reagenty tworzą zawiesinę, w temperaturze około  $-15^{\circ}\text{C}$  do  $0^{\circ}\text{C}$  i w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, na przykład pirydyny. W celu uzyskania wyższego stopnia przereagowania mieszaninę reakcyjną można następnie utrzymywać przez pewien czas w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji utworzone związki o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się z mieszaniny znanymi metodami, na przykład przez rozcieńczenie jej rozpuszczalnikiem stosowanym w reakcji lub innym rozpuszczalnikiem, przemycie roztworu roztworami zasadowymi, a następnie wodą, wysuszenie, zateżnienie roztworu i rozdzielenie pozostałości metodą chromatograficzną.

Według innej dogodnej metody proces kondensacji według wynalazku prowadzi się w ten sposób, że mieszaną bezwodnik kwasu o wzorze ogólnym 7 z kwasem siarkowym poddaje się w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład dwumetyloformamidu, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, na przykład pirydyny, w temperaturze  $-15^{\circ}\text{C}$  do  $0^{\circ}\text{C}$  reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 6, użytym w postaci soli z jednym z wymienionych wyżej kwasów, a wytworzony związek o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia i oczyszcza znanymi metodami.

Reakcję kondensacji według wynalazku prowadzi się także poddając reakcji roztwór azydru kwasu o wzorze ogólnym 7 ze związkiem o wzorze ogólnym 6 w postaci soli, na przykład w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej w temperaturze od około  $0^{\circ}\text{C}$  do temperatury pokojowej, w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji.

Zgodnie z drugim wariantem związki o wzorze ogólnym 3 uwodorniać można katalitycznie lub za pomocą metali alkalicznych w ciekłym amoniaku. Korzystne jest prowadzenie katalitycznego uwodornienia w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład etanolu, lub mieszaniny rozpuszczalników, na przykład mieszaniny etanolu z chlorkiem metylenu. Korzystnie w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym, jakkolwiek stosować można także temperatury i ciśnienia podwyższone. Spośród zwykle stosowanych katalizatorów uwodornienia korzystnie stosuje się zwłaszcza katalizatory palladowe, zwłaszcza osadzone na nośnikach, takich jak tlenek glinowy. Po ustaniu pochłaniania wodoru mieszaninę poreakcyjną można przerabiać na przykład w ten sposób, że odsąca się z niej katalizator, a produkt końcowy wyodrębnia i oczyszcza znanymi metodami.

Zgodnie z wariantem trzecim w procesie metylowania związków o wzorze ogólnym 5 jako mocną zasadę korzystnie stosuje się alkohol metalu alkalicznego lub amidek metalu alkalicznego, a jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się ciekły amoniak lub niższą aminę.

Korzystna metoda prowadzenia tego procesu polega na przykład na tym, że do roztworu niższego alkoholu alifatycznego, na przykład etanolu, w ciekłym amoniaku dodaje się porcjami metaliczny sód lub potas. Po czasie potrzebnym do odbarwienia roztworu, do otrzymanej zawiesiny alkohol metalu alkalicznego dodaje się w temperaturze około  $-40^{\circ}\text{C}$ , energicznie mieszając, związek poddawany metylowaniu, a następnie po jego rozpuszczeniu jodek metylu. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem amoniak, a pozostałość rozdziela się między wodny roztwór węglanu metalu alkalicznego i chlorek metylenu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, a następnie oddestylowuje chlorek metylenu. Na 1 mol związku poddawanego metylowaniu stosuje się w procesie 1—8 moli, korzystnie około 5 moli alkohol metalu alkalicznego lub amidku metalu alkalicznego i podobny nadmiar jodku metylu.

Wytworzone sposobem według wynalazku alkaloidy o wzorze ogólnym 1 są w temperaturze pokojowej substancjami krystalicznymi, tworzącymi z nieorganicznymi lub mocnymi organicznymi kwasami sole krystaliczne w temperaturze pokojowej. W celu otrzymania takich soli stosować można na przykład kwasy nieorganiczne, takie jak kwas solny, bromowodorowy lub siarkowy, albo mocne kwasy organiczne, takie jak kwas winowy, szczawiowy lub metanosulfonowy.

Związki o wzorze ogólnym 3 nazywa się w sposób analogiczny do znanych alkaloidów peptydowych sporyszu, nazwami zwyczajowymi, zwyczajowe nazwy alkaloidów o wzorze ogólnym 2 poprzedza się wyrażeniem „9, 10 — dwuwodoro”, a nazwy alkaloidów o wzorze ogólnym 4 — wyrażeniem „1 — metylo”.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi i nieorganicznymi wykazują interesujące właściwości farmakologiczne i w związku z tym mogą być stosowane jako leki.

Związki o wzorze 1 wykazują wybitne działanie antagonistyczne w stosunku do serotoniny, jak to stwierdzono in vitro na wyizolowanej macicy szczura. Związki te można więc stosować do przerywania ataków bólu i leczenia bólów głowy pochodzenia naczyniowego, jak np. migreny.

Związki o wzorze 1, w którym x y oznacza grupę  $-\text{CH}=\text{C}$ ,  $\text{R}_1$  oznacza atom wodoru, a  $\text{R}_2$  ma znaczenie wyżej podane, wykazują ponadto działanie zwężające naczynia krwionośne, co stwierdzono w badaniu rdzeniowego ciśnienia krwi u kotów przy podawaniu dawki 1—5  $\mu\text{g}$  na kg wagi ciała.

Ponadto związki o wzorze 1, w którym  $\text{R}_1$  oznacza atom wodoru, a zwłaszcza związki, w których x y oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , a  $\text{R}_2$  ma znaczenie wyżej podane, wykazują działanie diuretyczne, jak to stwierdzono w badaniach na szczurze przy stosowaniu dawki około 0,01—1  $\mu\text{g}$  na kg wagi ciała.

Związki działające zwężająco na naczynia krwio-

nośne szczególnie nadają się do przerywania ataków migreny oraz do leczenia zaburzeń krwiobiegów.

Związki o działaniu diuretycznym i zwężającym naczynia krwionośne stosuje się także do leczenia napadów migreny, a zwłaszcza w przypadkach zaburzeń w gospodarce elektrolitów i gospodarce wodnej.

Do leczenia migreny stosuje się dawki około 0,0003—2 mg na kg wagi ciała, przy czym dawka zależy odżądanego działania i rodzaju stosowania.

Dzienna dawka dla większych ssaków wynosi 0,2—10 mg. Dawki częściowe do stosowania doustnego zawierają około 0,06—5  $\mu$ g substancji czynnej obok stałych lub ciekłych nośników lub rozcieńczeniów.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami mogą być stosowane jako leki w postaci indywidualnych substancji lub preparatów farmakologicznych i podawane doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo. W celu sporządzenia preparatów farmakologicznych związki te miesza się z farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek — cukier mleczny, skrobię, talk, kwas stearynowy i inne substancje, do preparatów do iniekcji wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne lub inne substancje, do czopków naturalne lub utwardzone oleje, woski i inne substancje.

Preparaty farmakologiczne mogą także zawierać dodatki środków konserwujących, stabilizujących, zwilżających, ułatwiających rozpuszczenie, słodzących barwników substancji aromatyzujących i innych.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 6 nie były dotychczas opisane w literaturze. Są one trwałe tylko w postaci soli.

Związki o wzorze ogólnym 6 wytwarza się przez etylowanie estru dwuetylowego kwasu 2-benzylksymalonowego lub benzylowanie estru dwuetylowego kwasu 2-hydroksy-2-etylomalonowego, a następnie selektywną hydrolizę otrzymanego estru dwuetylowego kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego do estru jednoetylowego kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego, który przeprowadza się w ester jednoetylowy chlorku kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego lub bromku kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego, ten kondensuje się ze związkiem o wzorze ogólnym 8, w którym  $R_2$  ma wyżej podane znaczenie, od otrzymanego produktu o wzorze ogólnym 9, w którym  $R_2$  ma znaczenie wyżej podane, odszczepia się hydrogenolitycznie grupę benzylksykarbonylową, czemu towarzyszy samorzutne, stereospecyficzne zamknięcie pierścienia z wytworzeniem związku o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ , który zmydla się do związku o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{COOH}$ , ten przeprowadza się w związek o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{CO}-\text{X}$ , gdzie X oznacza atom chloru lub bromu, który następnie w reakcji z azydkiem sodowym tworzy azydek kwasu o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{CO}-\text{N}_3$ . Związek ten przez ogrzewanie z małym nadmiarem wody

i kwasu solnego lub też przez poddanie działaniu alkoholu benzylowego, a następnie hydrogenolityczne odszczepienie od utworzonego uretanu o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę o wzorze 11 grupy benzylksykarbonylowej w kwaśnym środowisku, przeprowadza się w sól związku o wzorze ogólnym 6. Związki o wzorze ogólnym 6 o określonej konfiguracji przestrzennej podstawników przy atomie węgla w pozycji 2 uzyskać można w procesie syntezy tych związków z estru dwuetylowego kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego działając na ester jednoetylowy kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego optycznie czynną zasadą lub też rozdzielając chromatograficznie związki o wzorze 9 lub związki o wzorze 10, w których A oznacza grupę o wzorze  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$  lub grupę o wzorze 11.

Reakcję etylowania estru dwuetylowego 2-benzylksymalonowego prowadzi się w obecności mocnych zasad, takich jak wodoroki, amidki lub alkohole metali alkalicznych, korzystnie w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, stosując jako czynniki etylujące siarczan dwuetylu, jodek etylu lub bromek etylu. Benzylowanie estru dwuetylowego kwasu 2-hydroksy-2-etylomalonowego prowadzi się w obecności mocnych zasad, takich jak wodoroki, amidki lub alkohole metali alkalicznych, w środowisku polarnego, obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład dwumetyloacetamidu lub sulfotlenku dwumetylu, stosując środki benzylujące, takie jak halogenki benzylu, ester benzylowy kwasu p-toluenosulfonowego, ester benzylowy kwasu m-nitrobenzenosulfonowego lub inne.

Otrzymany ester dwuetylowy kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego zmydla się korzystnie za pomocą roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego w niższym alkoholu alifatycznym do estru monoetylowego kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego. W momencie otrzymania estru monoetylowego kwasu malonowego można go rozdzielić na izomery optyczne, przeprowadzając racemiczny ester monoetylowy kwasu malonowego z optycznie czynnymi zasadami na przykład pseudoefedryną lub cynchonidyną w mieszaninę diastereomerów, którą rozdziela się drogą krystalizacji frakcjonowanej na obydwa diastereomery, z których można uzyskać obydwa optycznie czynne izomery estru monoetylowego kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego w znany sposób.

Ester jednoetylowy kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego poddaje się, ewentualnie w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, w obecności amidu alifatycznego kwasu jednokarboksyłowego zawierającego 1—3 atomów węgla w cząsteczce podstawionego przy atomie azotu dwiema niższymi grupami alkilowymi, działaniu środków chlorujących lub bromujących. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład chloroform, chlorek metylenu lub też wymieniony wyżej amid kwasowy podstawiony przy atomie azotu dwiema niższymi grupami alkilowymi.

Tak otrzymany ester jednoetylowy chlorku kwasu 2-benzylksy-2-etylomalonowego poddaje się reakcji kondensacji z związkiem o wzorze ogólnym 8, w

obecności trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna, trójetyloamina, N-etyłodwizopropylamina lub N-metylomorfolina, w temperaturze około 20–80°C. Reakcję tę można prowadzić w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład dioksanu, lub bez stosowania rozpuszczalnika. Z otrzymanego produktu acylowania o wzorze ogólnym 9 odszczepia się hydrogenolitycznie grupę benzyloksylową, na przykład przez katalityczne uwodornienie pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze 10–80°C w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład niższego alkoholu, octanu etylu lub mieszaniny kwasu octowego lodowatego z wodą, przy użyciu palladu osadzonego na węglu aktywnym lub niklu Raney'a jako katalizatorów. Dokonuje się przy tym samorzutnie stereospecyficzne (w odniesieniu do atomu węgla w pozycji 10b) zamknięcie pierścienia z wytworzeniem związku o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$ .

Diastereoizomery można ponadto rozdzielić na etapie związków o wzorze ogólnym 9 lub 10, w którym A oznacza grupę o wzorze  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$  lub grupę o wzorze 11 drogą chromatografii, na przykład na żelu krzemionkowym, stosując jako środek eluujący na przykład chlorek metylenu o różnej zawartości metanolu.

Związki o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ , hydrolizuje się, na przykład za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze pokojowej, do wolnych kwasów o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{COOH}$ . Kwasy te przeprowadza się następnie działaniem świeżo sublimowanego pięciochlorku fosforu w temperaturze pokojowej lub w postaci ich soli sodowych z chlorkiem oksalilu w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, takiego jak eter etylowy lub mieszanina eteru naftowego z eterem etylowym, w chlorki kwasowe o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{CO}-\text{X}$ . Z chlorków tych wytwarza się znanymi metodami za pomocą azydki sodowego związku o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{CO}-\text{N}_3$ , która przegrupowuje się w izocyjaniany, a te następnie w reakcji z alkoholem benzylovym w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak chloroform, przeprowadza w odpowiednie uretany o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę o wzorze 11. Przez odszczepienie grupy benzyloksykarbonylowej, na przykład w wyniku uwodornienia na katalizatorze palladowym osadzonym na węglu aktywnym w temperaturze pokojowej w kwaśnym środowisku, związki te przeprowadza się w sole związków o wzorze ogólnym 6.

Chlorowodoroki związków o wzorze ogólnym 6 można także wytwarzać ogrzewając azydki o wzorze ogólnym 10, w którym A oznacza grupę  $-\text{CO}-\text{N}_3$ , w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, w którym sole związków o wzorze 6 są trudno rozpuszczalne (na przykład dwumetoksyetanu) z teoretycznie bliską ilością kwasu solnego i wody.

Jeżeli w niniejszym opisie nie podano sposobu wytwarzania substancji wyjściowych, oznacza to,

że substancje te można otrzymywać w sposób znany lub analogiczny do opisanego w przykładach.

Poniżej podane przykłady bliżej wyjaśniają wyznalezek nie ograniczając jego zakresu. Przytoczone wartości temperatury podano w niekorygowanej skali Celsjusza.

Podane wartości pK oznaczono w mieszaninie Metylocellosolve/woda w stosunku objętościowym 80:20.

10 Przykład I. Ergonina, ergoninina.

Do ochłodzonej do temperatury  $-10^\circ\text{C}$  i mieszannej zawiesiny 3,3 g chlorowodoru (2R, 5S, 10aS 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izopropyl-3, 6-dwuketo-10b-hydrokso-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny i 6 g chlorowodoru kwasu d-lizergowego w 40 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się w ciągu 15 minut 7,9 ml bezwodnej pirydyny tak, aby utrzymać nie zmienioną temperaturę. Uzyskaną brunatną zawiesinę miesza się następnie w ciągu 30 minut w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  i w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze  $20^\circ\text{C}$ . Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się 100 ml chlorku metylenu i wytrząsa całość ze 100 ml 2n wodnego roztworu sodu. Po trzykrotnej ekstrakcji 50 ml chlorku metylenu zawierającego 5% pirydyny warstwy organiczne łączy się, przemywa się 50 ml 10% roztworu soli kuchennej i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik oddestylowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, na łaźni o temperaturze  $60^\circ\text{C}$ , a z pozostałości usuwa się resztki pirydyny przez dwukrotne ługowanie 40 ml porcjami ciepłego toluenu i destylację. Jasnobrunatną spienioną pozostałość suszy się w ciągu godziny w temperaturze  $60^\circ\text{C}$  w wysokiej próżni, a następnie poddaje rozdzielaniu chromatograficznemu na 50-krotnej ilości tlenku glinowego (o aktywności II-III). Ergoninę eluuje się 0,1% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Produkt ten krystalizuje z metanolu w postaci bezbarwnych pryzmatycznych kryształów o temperaturze rozkładu  $206-207^\circ\text{C}$  (dwukrotne przekrystalizowanie z mieszaniny chlorek metylenu-metanol powoduje podwyższenie temperatury rozkładu do  $219-220^\circ\text{C}$ ).

$[\alpha]_D^{20} = +424^\circ$  (c=1, chloroform). Ergonina eluowana 0,5% roztworem metanolu w chlorku metylenu i krystalizowana z etanolu charakteryzuje się temperaturą rozkładu  $207-208^\circ\text{C}$ , a  $[\alpha]_D^{20} = -182^\circ$  (c=1, chloroform).

50 Właściwości dwumaleinianu po krystalizacji z etanolu: temperatura rozkładu  $183-185^\circ\text{C}$   $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$  (c=1, pirydyna).

55 Wyjściowy chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS) — 2-amino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydrokso-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny otrzymuje się w następujący sposób:

a) (3S, 8aS, 10aS)-2-( $\alpha$ -etoksykarbonylo- $\alpha$ -benzyloksybutyrylo)-3-izopropyl-1, 4-dwuketo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazyna.

Mieszaninę 19,6 g (3S, 8aS)-1,4-dwuketo-3-izopropyl-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazyny, 15 ml bezwodnej pirydyny, 28,5 g estru jednoetylowego chlorku kwasu S(+)-2-etylo-2-benzyloksymalonowego

i 12 ml dioksanu miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 75°C. Całość chłodzi się następnie, rozcieńcza 700 ml eteru, wytrząsa z lodowatym zimnym 2n roztworem kwasu solnego, przemywa wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni o temperaturze 50°C, uzyskuje się oleisty, lepki, czerwony produkt, stosowany w tej postaci w dalszym procesie.

b) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [1,2-a] pirazyne

(3S, 8aS, 8aS)-2-( $\alpha$ -etoksykarbonylo- $\alpha$ -benzyloksybutyrylo)-3-izopropyl-1,4-dwuketo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazyne rozpущa się w 800 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego i uwodornia w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, stosując 10 g katalizatora palladowego osadzonego na węglu (5%Pd), uprzednio aktywowanego wodorem. Po upływie około 20 godzin ustaje pochłanianie wodoru. Z mieszaniny poreakcyjnej odsąca się katalizator, a przesącz zatęża się maksymalnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Pozostałość rozdziela się chromatograficznie przy użyciu 20-krotnej ilości żelu krzemionkowego, 1% roztworem metanolu w chloroku metylenu eluuje się (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne krystalizującą z eteru izopropylowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 90–93°C. Po przełkryształowaniu uzyskuje się czystą do analizy (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne o temperaturze topnienia 94–95°C.

$[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ$  (c=2, etanol),  $pK_{MCS} = 11,1$ .

c) 2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne

35,4 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne rozpущa się w 150 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i miesza całość w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Nieco mętny roztwór wytrząsa się z octanem etylu, a następnie dokładnie zakwasza lodowatym zimnym 2n roztworem kwasu solnego i natychmiast ekstrahuje czterokrotnie 300 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, na łaźni o temperaturze 30°C. Wytrącają się przy tym bezbarwne kryształy (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne w postaci kompleksu z równomolową ilością octanu etylu, którego temperatura rozkładu wynosi 154–155°C. Kwas pozbawiony rozpuszczalnika otrzymać można przez krystalizację z mieszaniny octanu etylu z n-heptanem. Temperatura rozkładu produktu wynosi 147–

148°C,  $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$  (c=2, pirydyna),  $pK_1 = 3,92$  (w MCS),  $pK_2 = 12,4$  (w MCS).

d) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne.

32,6 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne wprowadza się do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 23,1 g świeżo sublimowanego pięciocchlorku fosforu w 500 ml absolutnego eteru i całość miesza się w ciągu 90 minut w temperaturze pokojowej. Po dodaniu 700 ml absolutnego eteru naftowego mieszaninę utrzymuje się w temperaturze od 0°C do -10°C w ciągu godziny w celu całkowitego wykrystalizowania osadu. Po odsączeniu uzyskuje się krystaliczną, bezbarwną (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne, którą ze względu na jej wielką czułość na działanie wilgoci poddaje się natychmiast dalszemu przerobowi.

e) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-azydokarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne

34,4 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne rozpущa się w 500 ml bezwodnego chloroku metylenu, schładza roztwór do temperatury 0°C, wprowadza na powierzchnię zimny roztwór 15 g azydku sodowego w 70 ml wody i całość intensywnie miesza wibracyjnie w ciągu 4 minut. Dodaje się następnie 100 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu potasowego i całość miesza się wibracyjnie w temperaturze 0°C w ciągu dalszej minuty. Warstwę wodną oddziela się w rozdzielaczu i ekstrahuje dwukrotnie 300 ml chloroku metylenu. Połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni o temperaturze 20°C. Pienistą, żółtawą pozostałość poddaje się natychmiast dalszemu przerobowi.

f) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzyloksykarbonyloamino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne

Surową (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-azydokarbonylo-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne rozpущa się w 400 ml bezwodnego chloroformu i ogrzewa otrzymany roztwór w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Dodaje się następnie 30 ml bezwodnego alkoholu benzyloвого i całość utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie maksymalnie w temperaturze 80°C w wysokiej próżni. Częściowo wykrystalizowaną pozostałość zadaje się 100 ml octanu etylu i po godzinnym utrzymywaniu w temperaturze 0°C sący; otrzymuje się w ten sposób (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzyloksykarbonyloamino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oks-

zolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne o czystości analitycznej, w postaci drobnokrystalicznego białego proszku o temperaturze rozkładu 216—218°C.

$[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$  (c=1, etanol),  $+41^\circ$  (c=1, chloroform).

g) Chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny

43,1 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzyl-oksykarbonylo-amino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo-[3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny miesza się z 800 ml bezwodnego czterowodorofuranu zawierającego 4,2 g rozpuszczonego chlorowodoru i uwodornia w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, stosując jako katalizator 25 g palladu osadzonego na węglu (10% Pd), uprzednio aktywowanego wodorem. Po upływie około 40 minut ustaje pochłanianie wodoru. Osad odsącza się (przesącz można odrzucić) i przemywa wielokrotnie mieszaniną chlorku metylenu z metanolem (1:1). Całkowita ilość roztworu użytego do przemycia wynosi 1 litr. Roztwór po przemyciu zateża się na łaźni o temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Żółtawą spienioną pozostałość zadaje się 300 ml bezwodnego dwumetoksyetanu i utrzymuje w temperaturze 0 do -10°C w ciągu 30 minut. Uzyskuje się chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny w postaci żółtawych, drobnych kryształów o temperaturze rozkładu 172—173°C. Produkt ten charakteryzuje się czystością umożliwiającą bezpośrednie jego stosowanie w dalszym procesie; można go także krystalizować bez rozkładu.

$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$  (c=0,9, mieszanina chlorek metylenu — metanol 1:1).

Przykład II. 9,10-dwuwodoroergonina.

Do ochłodzonej do temperatury -15°C zawiesiny 6 g chlorowodoru chlorku kwasu 9,10-dwuwodoro-lizergowego w 30 ml bezwodnego acetonitrylu i 30 ml dwumetyloformamidu wkrapla się, mieszając, 20 ml bezwodnej pirydyny, tak aby temperatura mieszaniny pozostawała nie zmieniona. Do otrzymanej gęstej brunatnej zawiesiny dodaje się intensywnie mieszając, 3,3 g chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izopropyl-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny i całość ogrzewa w ciągu 1,5 godziny do temperatury 0°C. Dodaje się następnie ostrożnie, dobrze chłodząc 40 ml 2n roztworu kwasu solnego, całość wlewa do 200 ml 2n wodnego roztworu sodu i ekstrahuje wytrąconą 9,10-dwuwodoroergoninę pięciokrotnie 200 ml chlorku metylenu zawierającego 10% etanolu. Połączone fazy organiczne przemywa się jednorazowo 100 ml wodnego roztworu amoniaku i wodnym roztworem soli kuchennej, suszy nad siarczanem sodowym i odbarwia za pomocą 1 g węgla aktywnego. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość traktuje dwukrotnie 40 ml toluenu. Obecna w mieszaninie pirydynę oddestylowuje się w postaci azeotropu, a pozostałość rozdziela chromatograficznie przy użyciu 30-krotnej

ilości tlenku glinowego (aktywność II-III). 9,10-dwuwodoroergoninę eluuje się 0,6% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Po krystalizacji z acetonu i 3-godzinnym suszeniu w temperaturze 100°C w wysokiej próżni, produkt zawiera 0,5 mola krystalizacyjnego chlorku metylenu. Temperatura rozkładu produktu wynosi 245—247°C  $[\alpha]_D^{20} = +3,8^\circ$  (c=1, metanol).

Właściwości chlorowodoru po krystalizacji z mieszaniny metanol-eter; temperatura rozkładu 244—245°C;  $[\alpha]_D^{20} = +26,1^\circ$  (c=1, mieszanina chlorek metylenu — metanol 1:1).

Przykład III. 1-metyloergonina.

Doroztworu 8,2 ml absolutnego etanolu w 500 ml ciekłego amoniaku dodaje się ostrożnie 3,67 g metalicznego potasu. Otrzymany roztwór barwy błękitnej odbarwia się 6,3 ml bezwodnego etanolu, a następnie dodaje się, intensywnie mieszając, 10 g ergoniny i szybko wkrapla, w temperaturze -40 do -50°C, roztwór 13,0 g jodku metylu i 10 ml eteru. Brunatną mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w tej samej temperaturze, mieszając, w ciągu 90 minut, a następnie odparowuje amoniak przez ostrożne ogrzewanie, pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzonym za pomocą pompki wodnej. Pozostałość w postaci żółtego proszku zadaje się wodą i ekstrahuje czterokrotnie 200 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodowym w obecności węgla aktywnego, sący i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się 60 ml 90% wodnego roztworu acetonu. Wytrąca się przy tym 1-metyloergonina o około 99% stopniu czystości, którą doprowadza się do czystości analitycznej przez rozpuszczenie w acetonie i wkroplenie wody. Temperatura rozkładu produktu wynosi 155—157°C (po 4-godzinnym suszeniu w wysokiej próżni, w temperaturze 100°C).  $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$  (c=1, pirydyna).

Właściwości dwuwinienu: temperatura rozkładu po krystalizacji z absolutnego etanolu 175—178°C;  $[\alpha]_D^{20} = +80,5^\circ$  (c=1, metanol).

Przykład IV. 1-metylo-9,10-dwuwodoroergonina.

Rozpuszcza się 5,62 g 1-metyloergoniny w 100 ml etanolu zawierającego niewielką domieszkę chlorku metylenu i uwodornia ją stosując jako katalizator 3 g palladu osadzonego na tlenku glinowym (5% Pd), pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej. Po upływie 4 godzin ulega pochłonięciu 230 ml wodoru. Katalizator odsącza się i przemywa chlorkiem metylenu. Przesącz zateża się, a pienistą pozostałość krystalizuje z octanu etylu, uzyskując 1-metylo-9,10-dwuwodoroergoninę o temperaturze topnienia 205—208°C. (z rozkładem).  $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$  (c=1, pirydyna).

Przykład V. 9,10-dwuwodoroergoptyna.

Do ochłodzonej do temperatury -15°C zawiesiny 6 g chlorowodoru chlorku kwasu 9,10-dwuwodoro-lizergowego w 30 ml absolutnego acetonitrylu i 30 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 20 ml bezwodnej pirydyny tak, aby temperatura mieszaniny pozostawała nie zmieniona. Do utworzonej gę-

stej zawiesiny dodaje się, intensywnie mieszając, 3,44 g chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny i w ciągu 1,5 godziny ogrzewa do temperatury 0°C. Do mieszaniny wprowadza się następnie, przy dobrym chłodzeniu, 40 ml 2n roztworu kwasu solnego, całość wlewa się do 200 ml 2n wodnego roztworu sody i ekstrahuje wytrąconą 9,10-dwu-wodoroergoptynę pięciokrotnie 200 ml chlorku metylenu zawierającego 10% etanolu. Połączone warstwy organiczne przemywa się jednorazowo 100 ml wodnego roztworu amoniaku i jednorazowo wodnym roztworem soli kuchennej, suszy nad siarczanem sodowym i odbarwia 1 g węgla aktywnego. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość wypłukuje dwukrotnie 40 ml toluenu. Z otrzymanego roztworu oddestylowuje się pirydynę w postaci azeotropu, a pozostałość rozdziela chromatograficznie stosując 30-krotną ilość tlenu glinowego (aktywność II-III). 9,10-dwu-wodoroergoptynę eluuje się 0,6% roztworem metanolu w chlorku metylenu. Po krystalizacji z etanolu i wytrąceniu z octanu etylu przez dodanie eteru uzyskuje się 9,10-dwu-wodoroergoptynę. Po 4-godzinnym suszeniu w wysokiej próżni, w temperaturze 100°C, temperatura rozkładu produktu wynosi 218—220°C,  $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$  (c=0,75, mieszanina chlorek metylenu-metanol 1:1).

Właściwości chlorowodoru po krystalizacji z mieszaniny etanolu z eterem: temperatura rozkładu 225—226°C  $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$  (c=0,5, mieszanina chlorek metylenu-metanol 1:1).

#### Przykład VI. Ergoptyna, ergoptynina.

Do ochłodzonej do temperatury -10° zawiesiny 3,44 chlorowodoru (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny i 6 g chlorowodoru chlorku kwasu d-lizergowego w 40 ml bezwodnego chlorku metylenu wkrapla się w ciągu 15 minut, mieszając, 7,9 ml absolutnej pirydyny tak, aby temperatura mieszaniny pozostała nie zmieniona. Otrzymaną brunatną zawiesinę miesza się następnie w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C i w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza 100 ml chlorku metylenu i wytrząsa ze 100 ml 2n wodnego roztworu sody. Całość ekstrahuje się trzykrotnie 50 ml chlorku metylenu zawierającego 5% pirydyny. Połączone fazy organiczne przemywa się jednorazowo 50 ml 10% roztworu soli kuchennej i suszy nad siarczanem sodowym. Z roztworu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C; resztki pirydyny usuwa się przez dwukrotne wylugowanie pozostałości 40 ml ciepłego toluenu i ponowną destylację. Spienioną brunatną pozostałość suszy się w ciągu godziny w temperaturze 60°C wysokiej próżni, a następnie rozdziela chromatograficznie przy użyciu 50-krotnej ilości tlenu glinowego (aktywność II-III). Za pomocą 0,1% roztworu metanolu w chlorku metylenu eluuje się ergoptynę, wykrystalizując z metanolu w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze rozkładu 198—200°C (w temperaturze

193°C, produkt przybiera barwę czarną).  $[\alpha]_D^{20} = +408^\circ$  (c=0,5, chloroform).

Stosując 0,5% roztwór chlorku metylenu eluuje się ergoptynę krystalizującą z 70% wodnego roztworu acetonu w postaci jasnobiałych słupków. Po 4-godzinnym suszeniu w temperaturze 100°C, w wysokiej próżni temperatura rozkładu produktu wynosi 198—200°C  $[\alpha]_D^{20} = -180^\circ$  (c=1, chloroform).

Właściwości jednowodzianu dwumaleinianu po krystalizacji z etanolu: temperatura rozkładu 176—178°C  $[\alpha]_D^{20} = +100,5^\circ$  (c=1, mieszanina chlorek metylenu-metanol 1:1).

Stosowany jako substancja wyjściowa chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny wytwarza się w następujący sposób:

a) (3S, 8aS, αS)-2-(α-etoksykarbonylo-α-benzyl-oksybutyrylo)-3-izobutylo-1,4-dwuketo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazyna

Do ogrzanej do temperatury 70° zawiesiny 21,0 g (3S, 8aS) 1,4-dwuketo-3-izobutylo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazyny i 17,4 g N-etylo-dwuizopropylloaminy w 50 ml bezwodnego dioksanu wkrapla się w ciągu 5 minut, mieszając, 34 g estru jednoetylowego chlorku kwasu S(+)-2-etylo-2-benzylksymalowego i całość miesza w tej samej temperaturze w ciągu 2,5 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się następnie 600 ml eteru i przemywa dwukrotnie 100 ml lodowatego 2n roztworu kwasu solnego, raz 100 ml lodowatej wody i raz 100 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym.

Po oddestylowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C uzyskuje się (3S, 8aS, αS)-2-(α-etoksykarbonylo-α-benzyl-oksybutyrylo)-3-izobutylo-1,4-dwuketo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazynę w postaci oleistej cieczy, którą poddaje się natychmiast dalszemu przerebowi.

Z połączonych faz wodnych odzyskuje się, przez ekstrakcję chlorkiem metylenu, suszenie nad siarczanem sodowym, oddestylowanie rozpuszczalnika i krystalizację z acetonu czystą (3S, 8aS)-1,4-dwuketo-3-izobutylo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazynę o temperaturze topnienia 163—165°C.

b) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna

(3S, 8aS, αS)-2-(α-etoksykarbonylo-α-benzyl-oksybutyrylo)-3-izobutylo-1,4-dwuketo-ośmiowodoro-pirolo [1,2-a] pirazynę uwodornia się w temperaturze 50°C pod normalnym ciśnieniem w 800 ml nieskażonego alkoholu, stosując jako katalizator 20 g palladu osadzonego na węglu (10% Pd). Po upływie 4—6 godzin ustaje pochłanianie wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz zateża w rotacyjnej wyparce w temperaturze 50°C. Pozostałość zadaje się 100 ml eteru izopropylowego, przy czym wytrąca się częściowo czysta (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna o temperaturze topnienia 94—95°C. Prze-

sącz ponownie zateża się i rozdziela chromatograficznie stosując 20-krotną ilość żelu krzemionkowego. Przez eluowanie 1% roztworem metanolu w chlorku metylenu i krystalizację uzyskuje się czystą (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-3-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazynę o temperaturze topnienia 94—96°C w ilościach znacznie podwyższających wydajność procesu.  $[\alpha]_D^{20} = 3,5^\circ$  (c=1, chlorek metylenu),  $pK_{MCS} = 10,8$ .

c) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna

36,8 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-etoksykarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny rozpuszcza się w 150 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Rztwór schładza się następnie do temperatury 0°C, zakwasza lodowatą 2n roztworem kwasu solnego i dokładnie ekstrahuje octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 30°C, do objętości około 300 ml. Do pozostałości dodaje się 300 ml n-heksanu i całość pozostawia na godzinę w temperaturze 0 do -10°C w celu wykrywania osadu. Po odsączeniu kryształów i ich 16-godzinny suszeniu w temperaturze pokojowej w wysokiej próżni uzyskuje się (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazynę w postaci jednowodzianu o temperaturze rozkładu 138—140°C. Bezwodny kwas otrzymuje się przez rozpuszczenie jednowodzianu w bezwodnym octanie etylu, 2-godzinne utrzymywanie roztworu nad sitem molekularnym Lindego 4A i wytrącenie za pomocą n-heksanu. Temperatura rozkładu produktu wzrasta do 142—143°C,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  (c=1, pirydyna),  $pK_{MCS} = 3,98$  i 12,3.

d) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna

Do schłodzonego do temperatury 0°C roztworu 23 g świeżo przesublimowanego pięciochlorku fosforu w 1400 ml bezwodnego eteru dodaje się, mieszając 34,0 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-karboksy-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny i całość miesza w temperaturze pokojowej do uzyskania klarownego roztworu (około 1 godziny). Po zateżeniu roztworu w temperaturze 20°C do połowy pierwotnej objętości dodaje się ostrożnie, pocierając ścianki, absolutnego cykloheksanu w takiej ilości, aby zaczął wytrącać się osad chlorku kwasowego. Mieszaninę pozostawia się na godzinę w temperaturze 0° do -10°C. Uzyskuje się bardzo czułą na działanie wilgoci (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazynę o temperaturze rozkładu 113—115°C, którą natychmiast poddaje się dalszej przeróbce.

e) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-azydokarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-

-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna

36,6 g świeżo wykryształizowanej (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-chloroformylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego chlorku metylenu w temperaturze 0°C i otrzymany roztwór intensywnie miesza wibracyjnie w ciągu 4 minut, w temperaturze -5 do 0°C z roztworem 55 g azydoku sodowego w 250 ml wody. Dodaje się następnie 300 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu potasowego i miesza całość wibracyjnie w tej samej temperaturze w ciągu 1 minuty. Warstwę wodną, po oddzieleniu od organicznej, ekstrahuje się dwukrotnie 300 ml chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywa się lodowatą wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekryształizowuje się z mieszaniny absolutnego eteru i eteru naftowego. Temperatury topnienia produktu nie określa się, podczas topnienia produkt wybucha.

Otrzymaną w opisany sposób (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-azydokarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazynę podaje się natychmiast dalszej przeróbce.

f) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzylksykarbonyloamino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyna

39,3 g świeżo kryształizowanej (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-azydokarbonylo-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny rozpuszcza się w 750 ml absolutnego chloroformu, dodaje 32 ml alkoholu benzylowego i możliwie szybko umieszcza w ogrzanej łaźni olejowej. Natychmiast rozpoczyna się wydzielanie azotu. Po 40-minutowym utrzymywaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się rozpuszczalnik. Z pozostałości usuwa się nadmiar alkoholu benzylowego przez destylację w wysokiej próżni w temperaturze 80°C. Po kryształizacji z octanu etylu otrzymuje się produkt w postaci drobnokryształicznego proszku o temperaturze rozkładu 212—214°C, stanowiący czystą (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzylksykarbonyloamino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazynę, co stwierdza się metodą chromatografii cienkowarstwowej.  $[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$  (c=2, chlorek metylenu).

g) chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny

Do zawiesiny 30 g uprzednio aktywowanego wodoru katalizatora palladowego osadzonego na węglu (10% Pd) w 400 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się roztwór 44,5 g (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-benzylksykarbonyloamino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydroksy-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyny w 480 ml absolutnego czterowodorofuranu zawierającego 120 milimoli rozpuszczonego gazowego chlorowodoru. Mieszaninę uwodornia się w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Reakcja ustaje po



upływie 40 minut, pochłonięciu ulega około 2 litrów wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz odrzuca. Osad przemywa się starannie kilkoma porcjami mieszaniny chlorek metylenu-metanol (1 : 1). Otrzymany roztwór zatęża się w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Pienistą żółtą pozostałość krystalizuje się z dwumetoksyetanu, uzyskując chlorowodorek (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-amino-2-etylo-5-izobutylo-3,6-dwuketo-10b-hydrokso-ośmiowodoro-8H-oksazolo [3,2-a] pirolo [2,1-c] pirazyne, który po wysuszeniu w ciągu nocy w wysokiej próżni zawiera około 0,25 mola krystalizacyjnego dwumetoksyetanu. Temperatura rozkładu produktu wynosi 181—182°C.

Przykład VII. 9,10-dwuwodoroergoptyna.

5,62 g ergoptyny rozpuszcza się 50 ml mieszaniny chlorku metylenu z metanolem (1 : 1) i uwodornia w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, w obecności 2,5 g uprzednio aktywowanego wodorem katalizatora palladowego osadzonego na tlenku glinowym, wprowadzonego w postaci zawiesiny w 15 ml etanolu. Po upływie około 2 godzin reakcja ustaje; pochłonięciu ulega 220 ml wodoru. Katalizator odsącza się i przemywa chlorkiem metylenu. Przesącz zatęża się, a spienioną pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu z eterem. Po 4-godzinym suszeniu w wysokiej próżni, w temperaturze 100°C 9,10-dwuwodoroergoptyna charakteryzuje się temperaturą rozkładu 218—220°C;  $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$  ( $c=0,75$ , mieszanina chlorek metylenu — metanol 1 : 1).

Właściwości chlorowodoru po krystalizacji z mieszaniny etanolu z eterem: temperatura rozkładu 225—226°C,  $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$  ( $c=0,5$ , mieszanina chlorek metylenu — metanol 1 : 1).

Przykład VIII. 1-metyloergoptyna.

Do roztworu 1,16 g metalicznego sodu w 100 ml ciepłego amoniaku wkrapla się w ciągu 20 minut, mieszając roztwór 4,6 ml absolutnego etanolu w 6 ml absolutnego eteru, przy czym początkowa głęboka niebieska barwa roztworu zanika. Dodaje się następnie 5,62 g suchej ergoptyny, miesza w ciągu 15 minut w celu całkowitego jej rozpuszczenia i wkrapla w ciągu 5 minut, w temperaturze —40°C 7,10 g jodku metylu w 6 ml absolutnego eteru. Po półtoragodzinnym mieszanym w tej samej temperaturze klarowny roztwór ogrzewa się ostrożnie i odparowuje amoniak pod zmniejszonym ciśnieniem. Żółtą pozostałość ekstrahuje się czterokrotnie 100 ml chlorku metylenu i 100 ml stężonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Po wysuszeniu połączonych faz organicznych, oddestylowaniu rozpuszczalnika w temperaturze 50°C i krystalizacji pozostałości z 50 ml metanolu otrzymuje się czystą 1-metyloergoptynę o temperaturze rozkładu 210—211°C (co stwierdza się metodą chromatografii cienkowarstwowej  $[\alpha]_D^{20} = -211^\circ$  ( $c=0,5$ , chlorek metylenu).

Przykład IX. 1-metylo-9,10-dwuwodoroergoptyna.

Do 100 ml ciepłego amoniaku wprowadza się ostrożnie, przy dobrym chłodzeniu i intensywnym mieszanym, 0,9 g sodu. Otrzymany niebiesko zabar-

wiony roztwór odbarwia się przez wkroplenie 4 ml bezwodnego etanolu i dodaje się do niego 4,3 g 9,10-dwuwodoroergoptyny. Fluoryzujący roztwór miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze —40°C, a następnie wkrapla 5,4 g jodku metylu w 5 ml absolutnego eteru. Po upływie 30 minut amoniak odparowuje się, a pozostałość wytrząsa kilkakrotnie z 2n roztworem węgla sodowego i chlorkiem metylenu aż do uzyskania negatywnego wyniku barwnej reakcji Kellera w warstwie organicznej. Połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża w wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji z octanu etylu i — dwukrotnie — z mieszaniny octanu etylu z chlorkiem metylenu oraz zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się czystą 1-metylo-9,10-dwuwodoroergoptynę o temperaturze topnienia 232—234°C (z rozkładem),  $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$  ( $c=1$ , pirydyna).

Stosowany w przykładach Ia i VIa ester jednoetylowy chlorku kwasu S-(+) -2-etylo-2-benzylloksymalonowego wytwarza się w sposób następujący:

a) Ester dwuetylowy kwasu 2-etylo-2-benzylloksymalonowego (sposób 1).

Do kolby sulfonacyjnej zaopatrzonej w mieszadło, termometr, rurkę z chlorkiem wapnia i wkraplacz wprowadza się 200 ml dwumetyloacetamidu i 11,5 g zdyspergowanego wodoru sodowego, a następnie wkrapla w temperaturze 20—30°C, chłodząc, 40,8 g estru dwuetylowego kwasu 2-etylo-2-hydroksymalonowego. Po ustaniu wydzielania się wodoru zawartość kolby ogrzewa się do temperatury 50°C i wprowadza się chlorek benzylu. Całość ogrzewa się w wciągu 4 godzin w temperaturze 60—65°C, dodaje roztwór 0,46 g sodu w 26 ml absolutnego alkoholu i miesza w temperaturze 60°C w ciągu dalszych 30 minut. Całość ochładza się następnie do temperatury pokojowej i zobojętnia lodowatym kwasem octowym. Po dodaniu 1 litra wody mieszaninę ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemywa się wodą oraz wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy, po czym oddestylowuje eter. Pozostałość destyluje się na łaźni w temperaturze 180°C w wysokiej próżni, uzyskując czysty ester dwuetylowy kwasu 2-etylo-2-benzylloksymalonowego o temperaturze wrzenia 120—140°C 0,2 mm Hg.

b) Ester dwuetylowy kwasu 2-etylo-2-benzylloksymalonowego (sposób 2).

133 g estru dwuetylowego kwasu 2-benzylloksymalonowego i 92,5 g siarczanu dwuetylowego umieszcza się w kolbie sulfonacyjnej zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną oraz termometr i wkrapla w ciągu około 1,5 godziny roztwór etanolu sodowego sporządzony z 15,0 g sodu i 300 ml etanolu, chłodząc przy tym całość, aby utrzymać temperaturę w granicach 35—45°C. Po dalszym 2-godzinnym mieszanym w temperaturze 45°C i godzinnym w temperaturze 60°C zawartość kolby schładza się do temperatury pokojowej, zobojętnia lodowatym kwasem octowym i rozcieńcza 1,5 litra wody. Mieszaninę ekstrahuje się następnie wielokrotnie eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodnym roztworem

wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje eter. Pozostałość destyluje się pod ciśnieniem wynoszącym około 0,1 mm Hg na łaźni olejowej ogrzanej do temperatury około 200°C, otrzymując czysty ester

dwuetylowy kwasu 2-etylo-2-benzylksymalonowego o temperaturze wrzenia 120—140°C/0,1 mm Hg.

c) Racemiczny ester jednoetylowy kwasu 2-etylo-

-2-benzylksymalonowego

605 g (2,06 mola) surowego estru dwuetylowego kwasu 2-etylo-2-benzylksymalonowego rozpuszcza się w 1730 ml absolutnego etanolu, schładza do temperatury 10°C i wkrapla w ciągu pół godziny, mieszając roztwór 118 g (2,11 mola) wodorotlenku potasowego w 1150 ml absolutnego etanolu utrzymując temperaturę 10—15°C. Mieszaninę utrzymuje się następnie w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym odparowuje się etanol na łaźni w temperaturze 50°C. Do pozostałości dodaje się 500 g lodu, 500 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i 300 ml wody. Alkaliczny wodny roztwór oczyszcza się przez trzykrotną ekstrakcję za pomocą 1 litra toluenu. Otrzymany roztwór wodny soli sodowej półestru zakwasza się lodowato zimnym rozcieńczonym roztworem kwasu fosforowego (pH 2,5—3), po czym trzykrotnie ekstrahuje 1,5 litra benzenu. Roztwór benzenowy przemycia się dwukrotnie 0,5 litra wody i suszy nad 500 g siarczanu sodowego, a następnie odparowuje rozpuszczalnik w temperaturze 50—60°C. Pozostałość w postaci lepkiej żółto zabarwionej oleistej cieczy stanowi półester o współczynniku załamania światła  $n_D^{20} = 1,4080$ .

d) ester jednoetylowy kwasu (+)-2-etylo-2-benzylksymalonowego

532 g (2,13 mola) surowego racemicznego estru jednoetylowego kwasu etylo-benzylksymalonowego i 630 g (2,13 mola) cynchonidyny rozpuszcza się w możliwie małej ilości octanu etylu i rozcieńcza, chłodząc, 700 ml heptanu, przy czym następuje powolna krystalizacja. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu doby w temperaturze 5°C. Powstaje gęsta zawiesina soli cynchonidowej estru jednoetylowego kwasu (-)-etylo-benzylksymalonowego. Po pierwszej krystalizacji z octanu etylu uzyskuje się czysty, optycznie czynny ester jednoetylowy kwasu (-)-etylo-benzylksymalonowego w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 147—148°C,  $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ , (c=1, etanol).

Pierwszy ług pokryształizacyjny zawierający sól cynchonidową estru jednoetylowego kwasu (+)-etylo-benzylksymalonowego rozdziela się za pomocą eteru i 10% wodnego roztworu kwasu fosforowego na warstwę zawierającą cynchonidynę i warstwę zawierającą ester jednoetylowy kwasu (+)-etylo-benzylksymalonowego. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego nad siarczanem sodowym i odparowaniu eteru uzyskuje się ester jednoetylowy kwasu (+)-2-etylo-2-benzylksymalonowego w postaci brunatnej oleistej cieczy, której  $[\alpha]_D^{20} = +2,3^\circ$  (c=4, etanol),  $n_D^{20} = 1,4965$ .

e) ester jednoetylowy chlorku kwasu S-(+)-2-etylo-2-benzylksymalonowego

Do 187 g estru jednoetylowego kwasu (+)-2-etylo-2-benzylksymalonowego w 200 ml absolutnego chlorku metylenu dodaje się 55,5 g absolutnego dwumetyloformamidu i schładza całość do temperatury 10°C. Do uzyskanego roztworu wkrapla się w temperaturze 10°C w ciągu godziny, 55,5 ml świeżo destylowanego chlorku tionylu i utrzymuje mieszaninę w ciągu 2 dni w temperaturze 20°C. Z zawiesiny poreakcyjnej oddestylowuje się składniki lotne pod zmniejszonym ciśnieniem wytworzonym pompką wodną, początkowo w temperaturze pokojowej, a następnie na łaźni olejowej w temperaturze 100°C. W ten sposób usuwa się dwumetyloformamid i niewielkie ilości innych substancji o nieznanym składzie. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, odbierając ester jednoetylowy chlorku kwasu S-(+)-2-etylo-2-benzylksymalonowego w postaci praktycznie bezbarwnej cieczy oleistej wrzącej w temperaturze 85—90°C/0,001 torr,  $n_D^{20} = 1,500$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$  (c=2, benzen).

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych peptydowych alkaloidów sporyszu o wzorze ogólnym 1, w którym  $\overline{xy}$  oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  lub  $-\text{CH}=\text{C}$ ,  $R_1$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a  $R_2$  oznacza grupę izopropylową lub izobutyliową oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że sole związków o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_2$  ma podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywnymi, zawierającymi grupy funkcyjne pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym 7, w którym  $R_1$  i  $x$  y mają podane wyżej znaczenie, w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników i w obecności zasadowego środka kondensującego albo w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym  $\overline{xy}$  oznacza grupę o wzorze  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , a  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, przedstawionych wzorem ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, urwodornia się związki o wzorze ogólnym 3, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, albo w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza rodnik metylowy, a  $x$  y i  $R_2$  mają znaczenie wyżej podane, przedstawionych wzorem ogólnym 4, w którym  $x$  y i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, metyluje się związki o wzorze ogólnym 5, w którym  $x$  y i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, w obecności mocnej zasady i w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników i tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywne, zawierające grupy funkcyjne pochodne kwasów o wzorze ogólnym 7, w którym  $R_2$

oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a  $\overline{x y}$  oznacza grupę  $-\text{CH}_2\text{CH}$  lub  $-\text{CH}=\text{C}$ , stosuje się chlorowodorki chlorków kwasowych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywne, zawierające grupy funkcyjne pochodne kwasów o wzorze ogólnym 7, w którym  $\overline{R_1}$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a  $\overline{x y}$  oznacza grupę  $\text{CH}_2-\text{CH}$  lub  $-\text{CH}=\text{C}$ , stosuje się mieszane bezwodniki z kwasem siarkowym.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w temperaturze około  $-15$  do  $0^\circ\text{C}$ .

5. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako zasadowe środki kondensujące stosuje się trzeciorzędowe zasady organiczne.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako trzeciorzędową zasadę organiczną stosuje się pirydynę.

7. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że jako zasadowe środki kondensujące stosuje się węglany metali alkalicznych.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że uwodornienie prowadzi się katalitycznie lub za pomocą metali alkalicznych w ciełym amoniaku.

9. Sposób według zastrz. 1 i 8, **znamienny tym**, że proces katalitycznego uwodorniania prowadzi się w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

10. Sposób według zastrz. 1, 8 i 9, **znamienny tym**, że stosuje się katalizator palladowy.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad osadzony na tlenku glinowym.

12. Sposób według zastrz. 1 i 8-11, **znamienny tym**, że proces katalitycznego uwodorniania prowadzi się w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w procesie metylowania związków o wzorze ogólnym 5 jako mocne zasady stosuje się alkoholany metali alkalicznych.

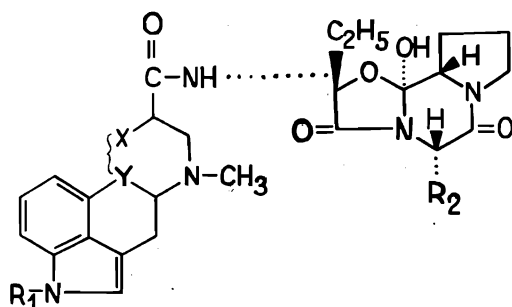
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w procesie metylowania związków o wzorze ogólnym 5 jako mocne zasady stosuje się amidki metali alkalicznych.

15. Sposób według zastrz. 1, 13 i 14, **znamienny tym**, że jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się cieki amoniak.

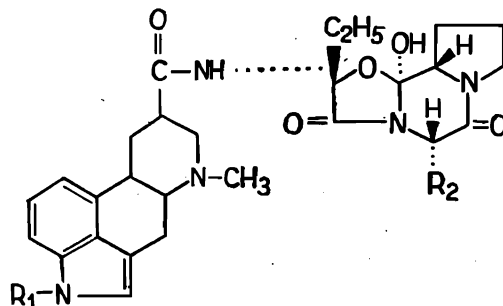
16. Sposób według zastrz. 1 i 13-15, **znamienny tym**, że jako środek metylujący stosuje się jodek metylu.

17. Sposób według zastrz. 1 i 14-16, **znamienny tym**, że na 1 mol związku poddawane reakcji metylowania stosuje się około 1-8 moli amidku metalu alkalicznego i podobny nadmiar jodku metylu.

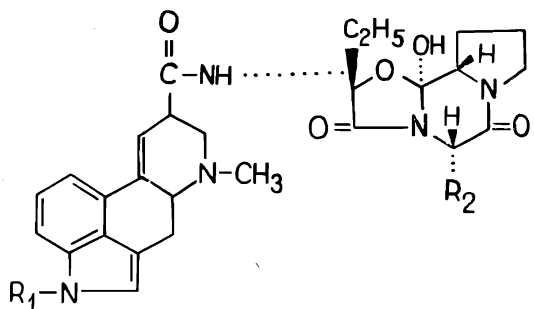
18. Sposób według zastrz. 1, 13, 15 i 16, **znamienny tym**, że na 1 mol związku poddawane reakcji metylowania stosuje się około 5 moli alkoholany metalu alkalicznego i podobny nadmiar jodku metylu.



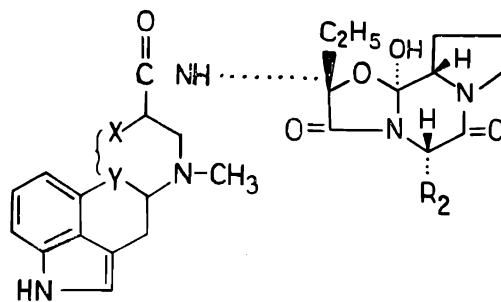
WZÓR 1



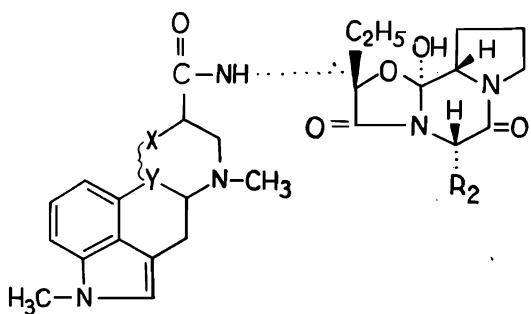
WZÓR 2



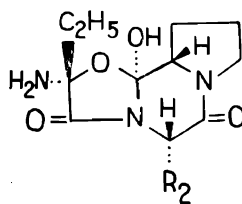
WZÓR 3



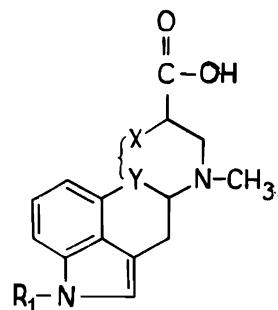
WZÓR 5



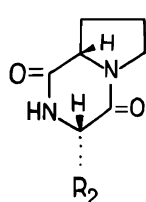
WZÓR 4



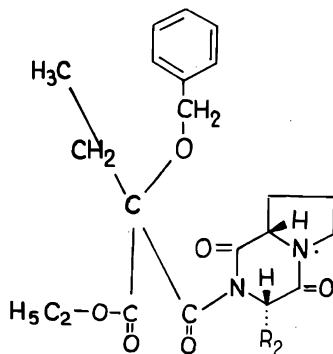
WZÓR 6



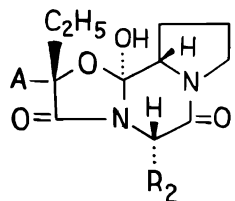
WZÓR 7



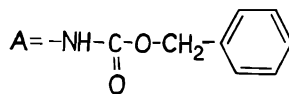
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11