

MEMORIA 162951

descriptiva sobre "Procedimiento para la separación y obtención en estado puro de derivados de ácido lysérgico e isolysérgico".

162951

POR

S A N D O Z , A.G.

DE

FREIBURG

Suiza.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

Case 287

162951

162951



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la separación y obtención en
"estado puro de derivados de ácido lysérgico e
"isolysérgico".

Solicitantes: S A N D O Z , A. G. domiciliados en FREIBURG,
Suiza.

Aislar y obtener en estado puro las sustancias de efecto terapéutico del cornezuelo de centeno, representa un problema que ocupa las ciencias químicas y farmacéuticas desde hace más de 120 años. Hoy se sabe que el cornezuelo de centeno debe su efecto a alcaloides, presentándose los hasta ahora aislados y descritos siempre en forma de parejas isómeras. Citamos los siguientes siguiendo el orden cronológico de su descubrimiento:

- Ergotina (1875) - Ergotoxina (1906)
- 10. Ergotamina (1918) - Ergotaminina (1918)
- Ergobasina (1935) - Ergobasinina (1935)
- Ergosina (1936) - Ergosinina (1936)
- Ergocristina (1937) - Ergocristinina (1937)

162951



- 2 -

- El gran lapso de tiempo sobre el que se extienden las investigaciones relacionadas con los alcaloides del cornezuelo de centeno y que, por otra parte, tampoco están concluidas en esta fecha, demuestran las grandes dificultades con que se tropieza en su aislamiento y obtención en estado de pureza. Hay que hallar la causa en la composición complicada y la facilidad con que se descomponen los alcaloides del cornezuelo de centeno que, bajo la mera influencia de la luz o del oxígeno del aire, se transforman en productos oscuros, amorfos. También los ácidos y álcalis, y hasta los disolventes, pueden modificar los alcaloides del cornezuelo de centeno, observándose exteriormente una coloración oscura y la pérdida de su capacidad para la cristalización. Otras dificultades consisten en la fácil transposición de las formas de giro a la izquierda, en forma de giro a la derecha, de los alcaloides del cornezuelo de centeno, con lo cual pueden resultar, entre otras, las mezclas de difícil cristalización. La franca tendencia de los alcaloides del cornezuelo de centeno, de formar de varias maneras cristales mixtos entre formas de giro izquierdo y derecho, dió muchas veces la ilusión de cristales individuales uniformes, allí donde se trataba en realidad de mezclas en parte complicadas. Veremos más adelante que también la tendencia de alcaloides muy afines para una cristalización isomorfa puede ser motivo considerarse como homogéneos preparados de cornezuelo de centeno que representan en realidad mezclas de varios alcaloides.

La gran facilidad de descomponerse los alcaloides del cornezuelo de centeno consiste en la poca estabilidad de un elemento básico característico y común a todos ellos: el ácido lysérgico, $C_{15}H_{15}N_2.COOH$. Este se compone de un



45. sistema cíclico, no saturado, polinuclear, que contiene nitrógeno y cuya constitución aun no está del todo aclarada, presentándose en dos formas isomeras que pasan fácilmente una a otra. Los alcaloides del cornezuelo de centeno hasta ahora conocidos responden a la fórmula general $C_{15}H_{15}N_2.COR$;
50. por tanto, las diferentes parejas de alcaloides del cornezuelo de centeno se distinguen entre sí solamente por la composición del sustituyente R enlazado con el grupo carboxílico del ácido lysérgico.

- La misma poca estabilidad de los derivados naturales del ácido lysérgico muestran lógicamente
55. también los derivados obtenidos sintéticamente y que responden a la fórmula general $C_{15}H_{15}N_2.COR$. Su aislamiento y obtención en estado de pureza encuentra las mismas dificultades que se demostraron en los ejemplos de las
60. hidracidas del ácido lysérgico, $C_{15}H_{15}N_2.CONHNH_2$ (preparadas según patente suiza nº 188.619 y adición nº 193.221), o bien a base de alcaloides del tipo de la ergobasina, accesibles mediante síntesis parcial, en los que el grupo carboxílico del ácido lysérgico está enlazado en forma de amida de
65. ácido con una amina (véase patente suiza nº 191.342 y adiciones Nos. 196.549 - 196.552).

- La separación de los derivados del ácido lysérgico, tanto de los naturales, como también de los sintéticos, se realizó hasta ahora casi siempre mediante
70. transformación en sales inorgánicas u orgánicas. Así, por ejemplo, se ha purificado la ergotoxina, decenios antes de haberla obtenido como base en forma cristalizada, realizando la purificación a través del fosfato que cristaliza en haces de agujas. Asimismo se describen en la
75. literatura sales de los alcaloides del cornezuelo de



centeno, con ácido sulfúrico; clorhídrico, oxálico, tártrico, pícrico, etc. Aun cuando estas sales cristalizan en parte bastante bien, se descomponen en cambio tan fácilmente que no resulta adecuada la repetida recristalización. Por ello, solo de un modo restringido pueden utilizarse en la preparación pura de los derivados del ácido lysérgico. Los isómeros de giro derecho de los alcaloides del cornezuelo de centeno, derivados del ácido iso-lysérgico, no son de ningún modo capaces de formar sales cristalizadas con los ácidos corrientes.

Ahora bien, hemos descubierto que se obtienen compuestos de excelente aplicación para la separación y obtención en estado puro de derivados de los ácidos lysérgico e isolysérgico de la fórmula $C_{15}H_{15}N_2COR$, si se transforman dichos derivados del ácido lysérgico en las sales ácidas de ácidos tártricos acilados, de la fórmula $HOOC.CHOX.CHOX.COOH$, en la que X representa aroilo, por ejemplo, el radical benzóilico o p-tolúilico. Tales sales se distinguen por su notable capacidad de cristalización, estabilidad, favorables condiciones de solubilidad y excelente capacidad de separación. Permiten casi cualquier número de recristalizaciones, sin apreciable pérdida de substancia. Parece como si los citados ácidos tártricos sustituidos fueran capaces de formar con el radical del ácido lysérgico más allá de la pura formación de sales, un complejo que disminuye la tendencia a descomposición del ácido lysérgico.

Resulta notable que también los derivados del ácido iso-lysérgico de fuerte giro positivo, proporcionan con los ácidos tártricos sustituidos compuestos estables,



similares a sales.

- Derivados del ácido tártrico, particularmente adecuados para este fin, son el ácido dibenzoilo-tártrico y el ácido di-(p-toluido)-tártrico. Pero tambien se examinaron
110. ácidos tártricos de distinta forma de sustitución en cuanto a su utilidad para la obtención de sales estables con derivados, naturales y sintéticos, del ácido lysérgico, por ejemplo el ácido di-anisoilo-tártrico, di-(2metoxi-benzoilo) tártrico, di-veratroilo-tártrico, di-(α -naftoilo)-tártrico,
115. etc. Tambien estos ácidos proporcionan, en parte, sales de muy buena cristalización, pero no muestran ninguna ventaja en comparación con los dibenzoilo, respectivamente di-(p-toluido)-tartratos.

- Se realiza adecuadamente la formación de sales, por
120. ejemplo, de tal modo que se disuelven los componentes en alcohol, alcohol metílico, acetona o en otro disolvente que puede mezclarse con el agua, juntándolos en cantidades equimoleculares. Entonces, las sales cuya obtención se desea, cristalizan espontáneamente, o bien pueden ser llevadas a
125. la cristalización por fracciones mediante adición de agua en porciones. Tambien se consigue el objeto con la formación de sal mediante doble reacción de dos sales adecuadas, por ejemplo de la sal de bario del ácido tártrico sustituido con el sulfato del alcaloide.

130. La aplicación de los nuevos compuestos en la obtención pura de los alcaloides del cornezuelo de centeno, ante todo el nuevo efecto separador ejercido sobre mezclas de alcaloides del cornezuelo de centeno, separándolos en sus componentes, se deduce del mejor modo porque a base del
135. presente procedimiento se consiguió subdividir la



ergotoxina, ya aislada en 1906 y desde entonces frecuentemente investigada y hasta ahora considerada como compuesto químico uniforme, en tres alcaloides claramente diferentes entre sí, siendo dos de ellos hasta ahora desconocidos.

140. Diferentes preparados de ergotoxina,recristalizados en benzol y separados de este disolvente en placas uniformes de esplendoroso brillo, conteniendo benzol en cristal y coincidiendo tambien en todas las demás propiedades, como en su giro especifico y su punto de descomposición,

145. con los datos de la literatura, se han podido transformar en la sal ácida mediante ácido l-di-(p-toluido)-tártrico. La masa blanca cristalina se desdobló con alcohol etílico abs. en una fracción en este alcohol difícilmente soluble (fracción I de la tabla) y en un componente fácilmente

150. soluble. Este fué absorbido en metanol,separándose cristales de una fracción (II) solo medianamente soluble en metanol. La fracción (III) fácilmente soluble, tanto en etanol, como tambien en metanol, cristailzó en la lejía madre metilalcoholica después de haber agregado agua hasta

155. producirse un estado turbio. Se recristalizó la fracción I en alcohol etílico abs., fracción II en metanol y fracción III en metanol con adic ión de agua.

Mostraron después las propiedades recopiladas en la siguiente tabla:

160. Fracción p.F (corr.) descomposición. $\frac{[\alpha]_D^{20}}$ en alcohol. Solubilidad

165.	I	187 ^o	+ 68 ^o	difícilmente soluble en etanol y metanol.
	II	186 ^o	+ 103 ^o	se disuelve en caliente en 30 veces la cantidad de metanol.
170	III	180 ^o	+ 103 ^o	se disuelve fácilmente en etanol y metanol.



Los alcaloides librados desde las fracciones salinas representan tres individualidades químicas uniformes y distintas entre sí. La base procedente de fracción I es idéntica a la ergocristina descrita por A. Stoll y E.

175. Burckhardt (Hoppe-Seyler, Revista de Química Fisiológica, 250, 1 (1937)). Los alcaloides procedentes de las fracciones II y III representan nuevos alcaloides del cornezuelo de centeno, hasta ahora desconocidos, que queremos denominar ergocriptina, respectivamente ergocornina. La denominación "ergotoxina" queremos conservarla con objeto de distinguir el grupo para la cristalización isomorfa de los tres alcaloides estrechamente afines: ergocristina, ergocornina y ergocriptina. La ergocornina representa en los preparados ergotóxicos hasta ahora investigados, cuantitativamente la parte más importante.
185. En la siguiente tabla se recopilan las composiciones y las más importantes propiedades de los tres alcaloides que se obtienen al subdividir ergotoxina según el nuevo procedimiento:

	Ergocristina	Ergocriptina	Ergocornina
190. Fórmulas brutas	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	C ₃₂ H ₄₁ O ₅ N ₅	C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅
p. descomp. (corr.)	160-170°	208-210°	182-184°
$\frac{[\alpha]_D^{20}}{c}$ (c = 1 en CHCl ₃)	-183°	-187°	-188°
195. $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c}$ (c = 1 en CHCl ₃) 5461	-221°	-226°	-226°
cristalización en metanol.	fácilmente soluble	prismas	poliedros

- Mediante reacción de ácidos o álcalis, o bien por medio de calentamiento en alcohol, se pueden transponer los dos nuevos alcaloides, y todos los
- 200.



alcaloides hasta ahora conocidos del cornezuelo de centeno, formando los isómeros de fuerte giro positivo. De acuerdo con la nomenclatura usual en esta clase de cuerpos, los bases designado con los nombres de ergocriptinina y ergocorninina.

La siguiente tabla da una idea de las propiedades más importantes de las formas de ácido lisérgico de los tres alcaloides del grupo "ergotoxina":

	Ergocristinina	Ergocriptinina	Ergocorninina
210. Fórmula bruta	C H O N 35 39 5 5	C H O N 32 41 5 5	C H O N 31 39 5 5
p. descom. (corr.)	220 - 222°	240 - 242°	220 - 222°
$[\alpha]_D^{20}$ (en CHCl ₃)	+ 371°	+ 408°	+ 409°
$[\alpha]_D^{20}$ (en CHCl ₃) 5461	+ 463°	+ 503°	+ 510°
215. Solubilidad en etanol	difícilmente soluble.	Medianamente soluble.	fácilmente soluble.
Cristalización en etanol.	agujas	agujas	prismas anchos

220. Los componentes determinados por descomposición de los tres alcaloides del grupo de ergotoxina se recopilan en la siguiente tabla:

225. Ergocristina	ácido lisérgico	amida dimetilo-pirracémica	d-prolina	<i>l</i> -fenilalanina
Ergocriptina	"	"	"	<i>l</i> -leucina
Ergocornina	"	"	"	<i>l</i> -valina

En la ergocornina se encontró por primera vez como componente de un alcaloide del cornezuelo de centeno, la valina.



- Muy buen resultado dieron las nuevas sales, con
230. ácidos tártricos sustituidos, tambien en el desdoblamiento de mezclas de alcaloides, tales como se producen en la síntesis parcial de ergobasina y de compuestos similares a la ergobasina. En este caso, el radical adosado al grupo carboxílico del ácido lysérgico, es un alcohol amínico.
235. Si se condensa, de acuerdo con el procedimiento de la patente suiza nº 196.550, por ejemplo azida del ácido d,l-isolysérgico con (+)-2-aminopropanol-1, se obtiene una mezcla de cristalización isomorfa que se compone de (+)-isopropanolamida del ácido d-isolysérgico
240. (ergobasinina) y la (+)-isopropanilamida del ácido l-isolysérgico, y mezclas que no se puede por ningun medio descomponer en sus componentes. Pero, si previamente se transforma dicha mezcla de alcaloides en la sal, por medio de un adecuado ácido tártrico sustituido, por ejemplo,
245. en el tartrato ácido d-dibenzóilico, se obtiene en la recristalización en metanol como producto de cristalización difícilmente soluble, tartrato ergobasinina-d-dibenzóilico puro, mientras el tartrato d-dibenzóilico (+)-isopropanolamídico del ácido l-isolysérgico, estéreo-isomero, queda
250. en solución.
- Igualmente con derivados del ácido lysérgico más sencillos, de la fórmula $C_{15}H_{15}N_2COR$, en la que R representa por ejemplo el radical de hidrazina, se obtienen, mediante formación de sales con ácidos tártricos sustituidos,
255. compuestos estables que se prestan de un modo excelente para separaciones. Así, por ejemplo, se consigue el desdoblamiento en los isómeros ópticos de la hidrazida del ácido d,l-isolysérgico, obtenido mediante reacción de hidrazina sobre derivados del ácido lysérgico (patente



260. suiza nº 188.619 y adición nº 193.221) con rendimiento casi cuantitativo si se prepara en solución metilalcohólica la sal ácida con ácido d- o l-di(p-toluido)-tártrico. Empleando el d-ácido, se separa en forma cristalizada la sal hidracídica del ácido l-isolysérgico; en cambio, la sal del antípoda de giro derecho permanece en solución. Si se utiliza para la formación de la sal el ácido l-di-(p-toluido)-tártrico, se obtiene la sal hidracídica del ácido d-isolysérgico en forma de producto de cristalización difícilmente soluble.
265. Como se desprende de los ejemplos antes citados, el nuevo procedimiento ofrece la posibilidad de variar el componente ácido, por un lado mediante elección del radical de aroilo y por otra parte mediante empleo de ácido d- o l-tártrico, ajustándolo así en cada caso a la mezcla presente de alcaloides, consiguiendo de esta manera separar en forma pura los componentes armónicos que hasta ahora no se lograron dividir, partiendo de mezclas de derivados del ácido lysérgico.
270. Como se desprende de los ejemplos antes citados, el nuevo procedimiento ofrece la posibilidad de variar el componente ácido, por un lado mediante elección del radical de aroilo y por otra parte mediante empleo de ácido d- o l-tártrico, ajustándolo así en cada caso a la mezcla presente de alcaloides, consiguiendo de esta manera separar en forma pura los componentes armónicos que hasta ahora no se lograron dividir, partiendo de mezclas de derivados del ácido lysérgico.
275. Como se desprende de los ejemplos antes citados, el nuevo procedimiento ofrece la posibilidad de variar el componente ácido, por un lado mediante elección del radical de aroilo y por otra parte mediante empleo de ácido d- o l-tártrico, ajustándolo así en cada caso a la mezcla presente de alcaloides, consiguiendo de esta manera separar en forma pura los componentes armónicos que hasta ahora no se lograron dividir, partiendo de mezclas de derivados del ácido lysérgico.

EJEMPLO 1.

280. 32'5 grs. (0'1 mol.) del producto cristalizado de condensación, tal como se obtiene según el procedimiento de la patente suiza nº 196.550 durante la reacción de la azida del ácido d,l-isolysérgico con (+)-2-aminopropanol-1, que representa por tanto una mezcla de (+)-isopropanolamida del ácido d-isolysérgico (ergobasina) y de (+)-isopropanolamida del ácido l-isolysérgico, mostrando en cloroformo un giro específico de $[\alpha]_D^{20} = + 30^\circ$, se disuelven en 400 cm.cúb. de metanol agregando hirviendo una solución de 35'8 grs. (0'1 mol.) de ácido d-dibenzoilo tártrico (obtenido según F.Zetsche y M.Hubacher, Helv. 9, 291 (1926)) en 100 cm.cúb.
285. 32'5 grs. (0'1 mol.) del producto cristalizado de condensación, tal como se obtiene según el procedimiento de la patente suiza nº 196.550 durante la reacción de la azida del ácido d,l-isolysérgico con (+)-2-aminopropanol-1, que representa por tanto una mezcla de (+)-isopropanolamida del ácido d-isolysérgico (ergobasina) y de (+)-isopropanolamida del ácido l-isolysérgico, mostrando en cloroformo un giro específico de $[\alpha]_D^{20} = + 30^\circ$, se disuelven en 400 cm.cúb. de metanol agregando hirviendo una solución de 35'8 grs. (0'1 mol.) de ácido d-dibenzoilo tártrico (obtenido según F.Zetsche y M.Hubacher, Helv. 9, 291 (1926)) en 100 cm.cúb.
290. 32'5 grs. (0'1 mol.) del producto cristalizado de condensación, tal como se obtiene según el procedimiento de la patente suiza nº 196.550 durante la reacción de la azida del ácido d,l-isolysérgico con (+)-2-aminopropanol-1, que representa por tanto una mezcla de (+)-isopropanolamida del ácido d-isolysérgico (ergobasina) y de (+)-isopropanolamida del ácido l-isolysérgico, mostrando en cloroformo un giro específico de $[\alpha]_D^{20} = + 30^\circ$, se disuelven en 400 cm.cúb. de metanol agregando hirviendo una solución de 35'8 grs. (0'1 mol.) de ácido d-dibenzoilo tártrico (obtenido según F.Zetsche y M.Hubacher, Helv. 9, 291 (1926)) en 100 cm.cúb.



de metanol. En el acto se produce la cristalización.

Después de enfriar se deja aún reposar durante algunas horas en la nevera y luego se separa por aspiración la masa cristalina compuesta de prismas puntiagudos, repitiendo el lavado

295. ulterior con alcohol metílico. Se obtienen 30'5 grs. de tartrato ergobasinina-dibenzoílica, prácticamente puro, correspondiente a un rendimiento del 89% de la teoría.

Para librar la base se suspende la sal en agua, se agrega solución sobrante de bicarbonato sódico y se extrae con éter. El residuo del extracto etérico cristaliza en poca acetona en prismas obtusos de bonita forma. Punto de fusión a 196° C.(corr.), descomponiéndose.

$[\alpha]_D^{20} = + 415^\circ$ (en cloroformo). La substancia es idéntica a la ergobasinina natural.

305. Partiendo de la lejía madre del tartrato ergobasinina-d-dibenzoílico se obtiene, después de descomponer la sal y recristalizar la base libre en acetona, (+)-isopropanolamina del ácido l-isolysérgico que funde a 192° C.(corr.) descomponiéndose, y tiene un giro específico de $[\alpha]_D^{20} = -351^\circ$ en cloroformo.

310.

EJEMPLO 2.

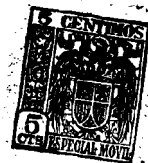
28'2 grs. de hidrazida del ácido d-lisolysérgico (1/10 mol.) obtenida según procedimiento de la patente suiza nº 188.619 o según adición nº 193.221, se pulverizan finamente y se suspenden en 450 cm.cúb. de metanol en ebullición.

315.

A esta suspensión se agrega, de un golpe y agitando, una solución de 38'6 grs. de ácido d-di-(p-toluido)-tártrico (1/10 mol.) en 100 cm.cúb. de alcohol metílico. Al cabo de pocos segundos se disuelve la hidrazida y seguidamente

320.

empieza a cristalizar el bi-tartratohidrazida-d-di-(p-toluido)



- del ácido l-isolysérgico en agujitas blancas. rápidamente se enfria a la temperatura del ambiente, dejando reposar durante una hora. Después se separa por aspiración la masa cristalina, lavando ulteriormente con metanol. Rendimiento
325. 30 grs. de bitartrato, hidrazida-d-di-(p-toluido) del ácido l-isolysérgico, prácticamente puro. $[\alpha]_D^{20} = -215^\circ$ (c = 0'4 en alcohol etílico al 50%). Recristalizando una vez en metanol, se obtiene la sal ópticamente pura que muestra un $[\alpha]_D^{20} = -238^\circ$.
330. Para obtener la hidrazida pura del ácido l-isolysérgico, se descompone la sal, en suspensión acuosa, con bicarbonato sódico y se extrae la hidrazida con éster acético. Se absorbe el residuo éster-acético en la cuádruple cantidad de alcohol metílico, en el que
335. cristaliza, en prismas de bonita forma, la hidrazida pura del ácido l-isolysérgico, $C_{15}H_{15}N_2 \cdot CONHNH_2$. Punto de fusión a 202-204° C. (corr.), descomponiéndose. $[\alpha]_D^{20} = -452^\circ$ (c = 0'8 en piridina).
- De la lejía metilalcohólica del d-di-(p-toluido)-
340. bitartrato de la hidrazida del ácido l-isolysérgico, se puede obtener mediante evaporación en el vacío, la sal hidrazídica del ácido d-isolysérgico tan solo en forma de producto bruto. Si se quiere conseguir la hidrazida pura del ácido d-isolysérgico, se descoba ventadosamente la hidrazida
345. del ácido d-l-isolysérgico con ácido l-di-(p-toluido)-tártrico, produciéndose entonces, en forma pura y como cristalizado difícilmente soluble, el l-di-(p-toluido)-bitartrato de la hidrazida del ácido d-isolysérgico. De este se obtiene mediante descomposición con bicarbonato sódico y éster
350. acético la hidrazida del ácido d-isolysérgico ($C_{15}H_{15} \cdot N_2 \cdot CONHNH_2$)



que cristaliza, en metanol en bonitos prismas y funde a 202-204° C. (corr.) descomponiéndose, mostrando un giro específico de $[\alpha]_D^{20} = +452^\circ$ ($c = 0.8$ en piridina).

Todavía no se ha descrito en la literatura

355. química el ácido di-(p-toluilo)-tártrico. Se puede preparar el mismo por medio de esterificación de ácido d-, respectivamente l-tártrico con cloruro p-tolúilico, de acuerdo con el mismo procedimiento como el ácido dibenzoilotártrico (Helv., 9 291 (1926)).

360. El ácido di-(p-toluilo)-tártrico tiene la composición $C_{20}H_{18}O_8$ y funde, recristalizado en agua, a 170-172° C. (corr.) descomponiéndose. El ácido d-di-(p-toluilo)-tártrico, obtenido de ácido d-tártrico, muestra un giro específico $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ ($c = 1.0$ en etanol), y el antípoda óptico preparado de ácido l-tártrico, un valor $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$.

365.

EJEMPLO 3.

El preparado de ergotoxina, empleado en la descomposición descrita en este ejemplo, fué recristalizado por dos veces en benzol y mostró las siguientes características que coinciden con los datos de la literatura sobre

370.

ergotoxina: se obtienen desde benzol plaquitas uniformes y brillantes que tienen una fuerte refracción de la luz, cediendo al secarlas en el alto vacío, a 80° C., el 21% de su peso como disolvente de los cristales. Se disuelve fácil-

375.

mente en alcohol etílico, alcohol metílico, acetona, cloroformo, éster acético; menos soluble en éter y no puede ser cristalizado desde ninguno de dichos disolventes. El preparado, secado en el alto vacío, fundió en el tubo capilar entre 170 y 200° C., descomponiéndose, mostrando

380.

un giro específico $[\alpha]_D^{20} = -185^\circ$ (en cloroformo). El fosfato



de dicho preparado de ergotoxina cristalizaba en alcohol de 90% en forma de agregados esféricos, compuestos de finas agujitas.

385. 30 grs. de la ergotoxina (1/20 mol.), caracterizada en lo que hemos expuesto, se disolvieron, sin calentar, en 150 cm.cúb. de alcohol, juntándolo todo con una solución de 19'3 grs. de ácido 1-di-(p-toluilo)-tártrico (1/20 mol.) en 100 cm.cúb. de alcohol abs. Después de agregar cuidadosamente, en total 250 cm.cúb. de agua en el transcurso de una media hora, siempre agitando bien, se separó pronto de la solución de color pardo claro, la sal en forma de finas agujitas cristalinas, hasta que, por fin, se transformó la solución en una espesa masa de cristales. Separando mediante aspiración y lavando ulteriormente con alcohol de 50%, se obtuvieron 48 grs. de una masa cristalina casi incolora.

- Ahora se vertió sobre la sal alcohol abs. hirviendo en cantidad de 960 cm.cúb. disolviéndose la sal fácilmente. Después de enfriar rápidamente a la temperatura del ambiente, empezó rascando con la varilla de cristal, la cristalización de una fracción difícilmente soluble en agua. Para completar la cristalización se dejó reposar durante 5 horas, protegiendo contra la luz. La fracción así cristalizada pesó, después de separación, por aspiración, 11 grs. (fracción I).
405. lavado ulterior con alcohol y secado, 11 grs. (fracción I).

- La lejía madre, alcoholica, fué evaporada en el vacío hasta su secado, se disolvió el residuo con 370 cm.cúb. de metanol hirviendo y se enfrió la solución en seguida otra vez, separándose un residuo cristalizado poco soluble en metanol (10 grs. de fracción II).
- 410.



400 cm.cúb de la lejía madre, metilalcoholica, se diluyeron en porciones con un total de 400 cm.cúb. de agua. Para completar la cristalización que en este caso se presenta, se dejó reposar durante 5 horas, separando luego
 415. por aspiración y lavando ulteriormente con alcohol metílico de 50% (24 grs. de fracción III).

Se purificó la fracción I, disolviéndola, sin calentar, en cloroformo, llevando la solución clorofórmica al vacío hasta secarla y disolviendo el residuo amorfo en
 420. 220 cm.cúb, de alcohol abs. Así se formaron 8 grs. de bitartrato de ergocristina-1-di-(p-toluilo), en hojitas puntiagudas unidas en haces que se disuelven difícilmente en metanol y etanol. Punto de descomposición a 187° C. (corr.). $[\alpha]_D^{20} = + 68^\circ$ (c = 0'2 en alcohol).

425. Se pudo obtener la ergocristina libre de la sal suspendida en agua, por medio de bicarbonato sódico y extracción con cloroformo. El residuo amorfo que queda después de evaporar cristalizaba, al recogerlo en acetona, en prismas de bonita forma. Punto de descomposición 160 - 170° C.(corr.). La ergocristina se disuelve muy fácilmente en alcohol metílico y etílico, y - contrariamente a la ergocriptina y la ergocornina - no puede cristalizar desde estos disolventes. De la solución en benzol, saturada en caliente, se obtienen plaquitas muy bonitas que contienen
 430. disolvente de los cristales y poseen el mismo hábito que el producto de cristalización en benzol de la ergotoxina.
 435.

$[\alpha]_D^{20} = - 183^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -221^\circ$ (c = 1 en cloroformo).

También las demás propiedades coincidieron con los datos facilitados por A.Stoll y H.Burckhardt (Hoppe-
 440. Seyler, Revista de Quimica fisiologica, 250 1 (1937)) sobre



la ergocristina.

- Para su purificación se procedió a la disolución de la fracción II (10 grs.) mediante breve ebullición en la décuple cantidad de metanol. Al enfriar cristalizan nuevamente 7 grs. de sal. Esta se recrystalizó por lo pronto nuevamente, primero en 20 veces y luego otra vez en 30 veces la cantidad de metanol hirviendo. De esta manera se obtuvieron 3'5 grs. de bitartrato puro de ergocriptina-1-di-
445. (p-toluilo), en agujas planas que funden, descomponiéndose, a 186° (corr.) $[\alpha]_D^{20} = + 103^{\circ}$ (c = 0'2 en alcohol).
- 450.

- Se obtuvo la ergocriptina libre, de la sal suspendida en agua, por medio de bicarbonato sódico y extracción con cloroformo. El residuo amorfo que queda después de evaporar, cristalizaba desde la quintuple cantidad de alcohol, en prismas puntiagudos que se descomponen a 210° C. (corr.). La ergocriptina cristaliza en metanol en prismas de recorte recto. Se disuelve fácilmente en cloroformo. Se separa desde la solución, saturada en caliente, de benzol, en plaquitas de precioso brillo que contienen disolvente de los cristales, mostrando el mismo hábito que el producto de cristalización en benzol de la ergotina.
455. $[\alpha]_D^{20} = - 187^{\circ}$; $[\alpha]_{5.461}^{20} = -226^{\circ}$ (c = 1 en cloroformo). El análisis elemental corresponde a la composición
460. $C_{32}H_{41}O_5N_5$.

465. El fosfato de ergocriptina de la fórmula $C_{32}H_{41}O_5N_5 \cdot H_3PO_4$, cristaliza en alcohol de 90% en prismas planos, exagonales, que funden a 198-200° C.(corr.), descomponiéndose. El clorhidrato $C_{32}H_{41}O_5N_5 \cdot HCl$, cristaliza en alcohol acuoso, agregándose cuidadosamente éter, en finas agujitas que se descomponen a 208° C.(corr.).
- 470.



En la hidrolisis ácida y alcalina y en el desdoblamiento térmico en el alto vacío, se determinaron los siguientes componentes de la ergocriptina: ácido lysérgico, amida del ácido dimetilo-piro-racémico, d-prolina y l-leucina. La condensación de dichos 4 productos de desdoblamiento, saliendo 3 moléculas de agua, conduce a la composición $C_{32}H_{41}O_5N_5$ que corresponde al análisis elemental.

Mediante ebullición con metanol se puede trasponer la ergocriptina en el isomero de giro derecho.

480. La ergocriptina cristaliza en metanol, o en etanol; en largas agujas que funden a $240-242^\circ C.$ (corr.), descomponiéndose.

$[\alpha]_D^{20} = + 408^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = + 508^\circ$ (c = 1 en cloroformo).

El análisis elemental correspondió a la fórmula $C_{32}H_{41}O_5N_5$.

Para su purificación se disolvió por lo pronto la fracción III en la décuple cantidad de alcohol metílico, cristalizando al cabo de algun tiempo aun 1'4 grs. de sal de la fracción de ergocriptina. La lejía madre metilalcohólica se ajustó ahora con agua a 80%, logrando así cristalizar el bitartrato de ergocornina-l-di-(p-toluido).

485. Después de recrystalizar por tres veces mediante entrada en la décuple cantidad de metanol; en la que se disuelve sumamente fácil, y diluyendo con el 20% de agua, se han podido obtener 15 grs. de bitartrato puro de ergocornina-l-di-(p-toluido).

En alcohol metílico de 80% cristaliza el bitartrato de ergocornina-l-di-(p-toluido) en delgadas plaquitas exagonales de bonita hechura que se descomponen a $180^\circ C.$ (corr.). $[\alpha]_D^{20} = + 103^\circ$ (c = 0'2 en alcohol).

Se pudo obtener la base libre por medio de bicarbonato sódico y extracción con cloroformo. Recogiendo en metanol el residuo amorfo que queda después de evaporar,

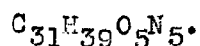
500.



- cristalizaba la ergocornina en bonitos poliedros que se descomponen a 182-184° C.(corr.). La ergocornina se disuelve difícilmente en alcohol metílico, contrariamente a lo que sucede con la ergocristina que en él se disuelve facilísimamente y que no puede ser cristalizada desde dicho disolvente.
505. La ergocriptina ocupa una posición intermedia. Se disuelve fácilmente en metanol, pero puede ser recristalizada desde este disolvente. La ergocornina se disuelve asimismo bastante difícilmente en alcohol etílico y acetona. Se separa de la solución en benzol, saturada en caliente, después de enfriar, al igual que la ergocristina y la ergocriptina en magníficas plaquitas que contienen disolvente de cristalización y tienen el hábito de la cristalización en benzol de la ergotoxina. $[\alpha]_D^{20} = -188^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -226^\circ$ C
510. (c = 1 en cloroformo).
- 515.

- El fosfato de ergocornina, $C_{31}H_{39}O_5N_5 \cdot H_3PO_4$, cristaliza en alcohol de 90% en prismas puntiagudos, reunidos en haces, que funden a 190 - 195° C.(corr.) descomponiéndose. Se obtiene el clorhidrato $C_{31}H_{39}O_5N_5 \cdot HCl$, desde acetona, en prismas de bonita forma que empiezan a aglutinarse a 210° C. y funden a 223° C.(corr.) descomponiéndose.
- 520.

- Procediendo cuidadosamente a la reacción con lejía de potasa cáustica, se logró trasponer la ergocornina en su isomero de giro derecho. La ergocornina se disuelve fácilmente en alcohol metílico y etílico.
525. Cristaliza en magníficos prismas desde la cantidad quince veces mayor de etanol. Punto de descomposición a 220 - 222° C. (corr.). $[\alpha]_D^{20} = +409^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +510^\circ$ (c = 1 en cloro-
530. formo. El análisis elemental corresponde a la fórmula



En la hidrólisis ácida y alcalina, y en el desdoblamiento térmico en el alto vacío, se determinaron los siguientes componentes de la ergocornina: ácido lysérgico, 535. acida del ácido dimetilo-piro-racémico, d-prolina y l-valina. La condensación de estas 4 partes de desdoblamiento, saliendo 3 moléculas de agua, conduce para la ergocornina y la ergocornina a la fórmula bruta $C_{31}H_{39}O_5N_5$, tal como fué determinada por medio de análisis elemental.

540. De las leñas madres de las fracciones I hasta III se han podido obtener, mediante nuevo fraccionamiento y utilizando las diferencias de solubilidad de los tres componentes, otras cantidades más de fracciones salinas uniformes.

545.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de ligeras modificaciones de 550. detalle, en cuanto no altere el principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 16 de Septiembre de 1942, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo 555. que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la separación y obtención en estado puro de derivados de ácido lysérgico e isolysérgico": caracterizándose por la siguiente:

560.

REIVINDICACION

Procedimiento para la separación y obtención en estado



- puro de derivados de ácido lysérgico e isolysérgico de la fórmula $C_{15}H_{15}N_2 \cdot COR$, en la que el sustituyente R, colocado junto al grupo carboxílico, puede representar por ejemplo
565. un radical peptídico compuesto de dos ácidos amínicos y una amida de ácido α -cetónico, como en los alcaloides naturales del conezuelo de centeno del grupo ergotamina-ergotoxina, o bien un alcohol amínico, como en la ergobasina, o también el radical de hidrazina, caracterizado
570. porque se transforman mezclas de tales derivados del ácido lysérgico en las sales ácidas de ácidos tártricos acilados, de la fórmula $HOOC \cdot CHOX \cdot CHOX \cdot COOH$, en la que X representa aroilo, por ejemplo el radical benzóilico o p-toluílico y descomponiendo estas sales, de un modo
575. conocido, mediante cristalización fraccionada, para obtener compuestos uniformes.

"Procedimiento para la separación y obtención en estado puro de derivados de ácido lysérgico e isolysérgico"; tal y como queda substancia luer te descrito en la presente

580. memoria que consta de veinte hojas escritas por una sola cara.

Madrid 31 de agosto de 1943.

S A N D O Z, A.G.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO