



225205

2252

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una PATENTE DE INVENCION a nombre de
 CILAG Société Anonyme, domiciliada en
 SCHAFFHOUSE (Suiza), por: "PROCEDIMIENTO
 PARA SEPARAR Y OBTENER PUROS LOS DERI-
 VADOS DEL ACIDO LISERGICO E ISOLISERGI-
 CO."

=====

La separación y obtención de derivados puros naturales
 y sintéticos del ácido lisérgico se ha podido realizar hasta el
 presente siguiendo métodos cromatográficos de separación o
 convirtiendolos en las sales ácidas de ácidos aroiltart ricos
 de la formula $HOO - C-CHOX-CHOX-COOH$, en la que X representa
 un radical aroilico, por ejemplo benzoilo o p-toluido.

De la patente arriba citada puede deducirse que los
  cidos aroiltart ricos de una constitución especifica especial
 permiten, además de obtener puras las sales, formar con el radical
 del ácido lisérgico un complejo estable que reduce la inesta-
 bilidad del ácido lisérgico. Se ha descubierto como muy conve-
 niente para este objeto el ácido tartárico-dibenzoilico y el
  cido di-(p-toluil)-tartárico.

Del escrito anteriormente citado podria deducirse que uni-
 camente los ácidos tartáricos que contienen radicales aroili-

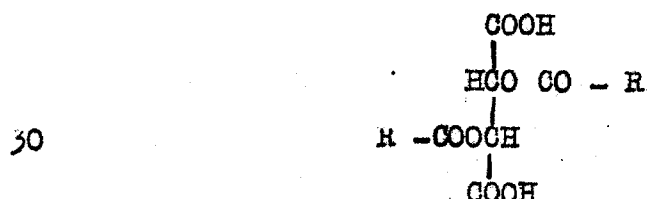


225205

cos que lastran su molécula y le dan carácter fuertemente ácido son los que se prestarían para separar y estabilizar las combinaciones del ácido lisérgico.

20 Pero se ha descubierto de modo sorprendente que los ácidos tártricos de la fórmula HOOC-CHOR-CHOR-COOH, en la que R es un alquilo α, β no saturado, cuyo átomo de carbono α y β puede ser elemento de un anillo no aromático, pueden emplearse para los indicados fines con igual efecto técnico.

La presente patente se refiere por tanto a un procedimiento para separar y obtener puros derivados del ácido lisérgico e isolisérgico, el cual se caracteriza porque mezclas de ácido 25 lisérgico y derivados del ácido isolisérgico se convierten en las sales ácidas de ácidos tartáricos de la fórmula,



en que R es un radical alifático no saturado α, β cuyo átomo de carbono α y β puede ser elemento de un anillo no aromático, y los tartratos así obtenidos se separan entre si 35 por cristalización fraccionada y los derivados básicos libres del ácido lisérgico y del isolisérgico se obtienen en estado puro por tratamiento de estas sales con álcalis.

La formación de la sal se realiza preferentemente por ejemplo disolviendo los componentes en alcohol, alcohol metílico, 40 acetona u otro disolvente miscible con agua y poniendolos en cantidades equimoleculares. Las sales perseguidas se separan luego, como se ha comprobado experimentalmente, cristalizadas espontaneamente o pueden hacerse cristalizar fraccionandolas por adición en porciones de agua o de otro disolvente. Tambien la



225205

45 formación de la sal mediante doble reacción de dos sales adecuadas, por ejemplo de la sal bérica del ácido tartárico sustituido con el sulfato del alcaloide, conduce al mismo fin.

50 Como derivados del ácido lisérgico o del isolisérgico que pueden separarse por este modo sencillo, citaremos a título de ejemplo:

Las hidracidas, las alquilamidas, las dialquilamidas etc, las oxi y polioxialquilamidas, y amidas de constitución más complicada, por ejemplo ergocristina (tinina), ergocriptina (tinina), ergocornina (inina) y otros muchos.

55 Como ácidos tartáricos de la fórmula I pueden emplearse el ácido d- o l-acroiltartárico, d- o l-crotoniltartárico (p.f. 74-76°, α D²⁰ = -58°, o α D²⁰ = + 58°); ácido d- o l-dimetilacroiltartarico (p.f. 132-134°, α D²² = -61,5° o α D²³ = + 63,7°); ácido d- o l-cumaroil-3-tartarico (p.f. 195-196°, α D²² = + 150° o α D²² = - 151°) etc.

60

Ejemplo:

2,820 g (1/100mol) de hidracida del ácido d-l-isolisérgico se hierven en 1200 cm³ de metanol con reflujo. A esta disolución clara se agragan 3,14 g (1/100 mol) de ácido di-(β , β -dimetilacroil)-l-tartrico disueltos en 40 cm³ de metanol y se sigue hirviendo todavía durante 15 a 30 minutos. Luego se eliminan por destilación rápidamente del disolvente, con preferencia a presión normal, hasta tener 200 cm³, se enfría al chorro de agua y luego comienza a separarse cristalizado en ramilletes de blancas agujas el ditartrato l-(dimetilacroilo) de la hidracida del ácido d-isolisérgico. La cristalización se deja completar durante 3 a 4 horas a la temperatura del local y luego todavía se deja reposar durante una hora en agua de hielo. A continuación la sal se separa por aspiración, se lava con un poco de metanol y se seca al vacío. El rendimiento es de 2,5 a 2,8 g del ditartrato de

65

70

75

225²⁵ NO 5
205
5 CENTIMOS
ESPANOL MONTE

l-di-metilacroilo de la hidracida del ácido d-isolisérgico. Punto fusión 184° corr. (descomposición). La sal recristalizada nuevamente en metanol funde a 187° corr. con descomposición. Presenta la rotación óptica $[\alpha]_D = + 195^\circ$ (0,2 % en alcohol al 50 %). Para obtener la hidracida libre del ácido d-isolisérgico, el derivado salino pulverizado finamente de antemano se suspende en un disolvente orgánico no miscible con agua, por ejemplo éter, benzol, cloroformo, éster acético etc., y se descompone con bicarbonato sódico o potásico. Después de filtrar y separar luego cuidadosamente por destilación la fase org. del disolvente a presión reducida, queda como residuo blanco amarillento de la evaporación la hidracida del ácido d-isolisérgico con una pureza ya considerable. Este producto amorfo presenta en piridina una rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = +430^\circ$ la cual se eleva a $[\alpha]_D^{20} = + 452^\circ$ para la hidracida purísima del ácido d-isolisérgico recristalizada en metanol como se indica en la literatura.

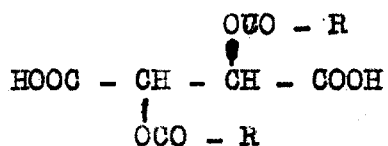
El ditartrato l-dimetilacroílico de la hidracida del ácido l-isolisérgico que queda disuelto en el metanol al efectuar la separación, se obtiene evaporando a sequedad la disolución. Para obtener la hidracida libre del ácido l-isolisérgico se procede luego de igual modo que ya se ha descrito anteriormente para la descomposición del derivado d-salino.

..... N O T A
.....

100 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para separar y obtener puros los derivados del ácido lisérgico y del isolisérgico, caracterizado porque mezclas de derivados del ácido lisérgico y del isolisérgico se convierten en las sales ácidas de ácidos tartáricos de la fórmula

105



225205

110 en que R es un radical alifático α, β -no saturado cuyo átomo de carbono α y β puede ser un elemento de un anillo no aromático; los tartratos así obtenidos se separan entre sí mediante cristalización fraccionada y los derivados básicos libres del ácido lisérgico y del ácido isolisérgico se obtienen en estado puro por tratamientos de estas sales con álcalis.

115 2.- PROCEDIMIENTO PARA SEPARAR Y OBTENER Puros LOS DERIVADOS DEL ACIDO LISÉRGICO E ISOLISÉRGICO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 de Noviembre de 1.955

ANTONIO FERNANDEZ PASQUA
FERN