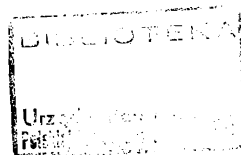


URZĄD PATENTOWY



C 07 d 43/20

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 23496.

Kl. 12 p, 11/01.

Firma E. Merck
(Darmstadt, Niemcy).

Sposób otrzymywania czystych alkaloidów sporyszu z mieszaniny wszystkich alkaloidów, zawartych w sporyszu.

Zgłoszono 22 maja 1934 r.

Udzielono 10 lipca 1936 r.

Pierwszeństwo: 22 czerwca 1933 r. (Niemcy).

Sposób według wynalazku niniejszego umożliwia z mieszaniny wszystkich alkaloidów sporyszu, otrzymywanej znanymi sposobami,

- 1) otrzymywanie ergotoksyny w stanie czystszej niż sposobami znanymi oraz
- 2) jednoczesne otrzymywanie nowego, fizjologicznie bardzo czynnego alkaloidu, — ergoklawiny (porówn. Küssner Archiv der Pharmazie, tom 272, 1934, str. 503 — 504).

Nowy ten alkaloid jest prawie tak samo czynny, jak znany alkaloid o dużej aktywności — ergotamina. Substancja ta, wysuszona do stałej wagi w temperaturze 20°C

pod ciśnieniem mniej więcej 20 mm nad pięciotlenkiem fosforu, topnieje w temperaturze 170 — 171°C; jej roztwór chloroformowy skręca płaszczyznę polaryzacji na prawo $[\alpha]_{D}^{20} = + 110^{\circ}$ (roztwór 1%owy). Z tak wysuszonego alkaloidu w stanie miało rozartym po wielogodzinnym ogrzewaniu w temperaturze mniej więcej 80°C pod ciśnieniem 1 — 2 mm nad pięciotlenkiem fosforu wydzielilo się jeszcze więcej wody, przyczem masa się wzdęła, tworząc pęcherze. Zupełnie bezwodny (bardzo higroskopijny) produkt wykazy-

wał punkt topnienia 177 — 178°C, a skręcalność — $[\alpha] \frac{22}{D} = + 124^{\circ}$ (1%-owy roztwór w chloroformie). Temi właściwościami różni się otrzymany alkaloid od dotychczas znanych alkaloidów sporyszu: ergotaminy, ergotamininy, ergotoksyny, ergotyniny i sensibaminy. Od sensibaminy, opisanej w patencie angielskim Nr 388529, różni się on poza tem korzystnie swą niewrażliwością wobec rozpuszczalników organicznych, jak alkoholu, eteru, acetonu i t. d., a ponadto i stopniem swej rozpuszczalności.

Podczas gdy sensibamina jest nierozpuszczalna w alkoholu albo acetonie, to nowy alkaloid daje się przekrystalizowywać z tych rozpuszczalników, nie zmieniając swych właściwości. Naprzykład w etanolu (96%-owym) w temperaturze 20°C alkaloid ten rozpuszcza się w stosunku 1 : 33, a w temperaturze wrzenia — w stosunku 1 : 6.

Barger zadawał wodne roztwory soli alkaloidów sporyszu ługami potasowcowymi, a wydzieloną ergotyninę wyciągał rozpuszczalnikami organicznymi. Aż do tej fazy procesu sposób według wynalazku niniejszego przebiega tak samo. Następnie Barger zobojętniał ług wodny, otrzymany po usunięciu ergotyniny, alkalizował znowu węglanem sodowym i wstrząsał z eterem. Pozostałość po oddzielenym roztworze eterowym przekrystalizowywano z 80%-owego alkoholu w postaci fosforanu. Barger otrzymywał przytem krystaliczny fosforan ergotoksyny.

Obecnie wykryto, że można otrzymywać lepsze wydajności ergotoksyny oraz produkt czystszy w ten sposób, że alkaliczny roztwór wodny sporyszu, uwolniony od wydzielonej ergotyniny, zakwasza się i w postaci kwaśnego roztworu wstrząsa z rozpuszczalnikami organicznymi. Do zakwaszania szczególnie odpowiednim okazał się kwas mlekowy; wstrząsanie zaś usku-

tecznia się przy użyciu rozpuszczalników, zwykle stosowanych do otrzymywania ergotoksyny, zwłaszcza eteru. W wyciągu eterowym znajduje się ergotoksyna, którą po odparowaniu można łatwo otrzymać przez wykryształizowanie; ewentualnie można ją również uprzednio przeprowadzić w sól.

Nieoczekiwanie okazało się, że w kwaśnym roztworze wodnym znajduje się jeszcze duża ilość łatwo dającego się otrzymać nowego alkaloidu, która pozostaje po oddzieleniu ergotoksyny sposobem według wynalazku niniejszego. Nowy ten alkaloid można łatwo otrzymać w ten sposób, że kwaśny roztwór wodny, pozostały po otrzymaniu ergotoksyny, alkalizuje się węglanami potasowców, np. węglanem albo dwuwęglanem sodowym, a następnie wstrząsa z odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi, korzystnie z benzenem albo węglowodorami chlorowanymi. Z pozostałości po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego, użytego do wstrząsania roztworu, nowy ten alkaloid krystalizuje przeważnie natychmiast po zagęszczeniu roztworu. Dalsze oczyszczanie najlepiej uskutecznia się przez przekrystalizowanie; do tego celu szczególnie dobrze nadaje się alkohol rozcieńczony albo trójchloroetylen. Nowy ten alkaloid można w ten sposób otrzymywać z 20%-ową mniej więcej wydajnością w stosunku do ilości początkowej mieszaniny alkaloidów.

Nowy ten alkaloid otrzymuje się, jeżeli z mieszaniny alkaloidów, otrzymywanej w znany sposób ze sporyszu, usunie się przez wstrząsanie z rozpuszczalnikami organicznymi składniki trudno rozpuszczalne zarówno w wodnym roztworze wodorotlenku potasowcowego, jak i w wodnym roztworze kwasu, a pozostały roztwór wodny po zadaniu węglanami potasowców potraktuje następnie w sposób opisany powyżej.

Przy przeróbce, stosowanej przez Barger, alkaloid, otrzymany według wynalazku, przechodził prawdopodobnie do frakcji

ergotoksyny, z której to frakcji nie można go otrzymać przez zwykłe wykrystalizowanie i w której przeszkadza on zupełnie widocznie otrzymywaniu ergotoksyny.

Przy wykonywaniu sposobów, opracowanych przez Barger'a i Carr'a, wykryto, że w procesach tych fosforan ergotoksyny dopiero po wielogodzinnem staniu krystalizuje z roztworu alkoholowego, zakwaszonego kwasem fosforowym. Oprócz tego wydziela się masa żywicowata, bardzo utrudniająca oddzielanie kryształów ergotoksyny i wymagająca ponownego rozpuszczenia i krystalizacji, czyli zabiegów, połączonych ze stratami. Według wynalazku niniejszego sole ergotoksyny już w ciągu kilku godzin krystalizują łatwo bez wydzielenia się substancji żywicowatych. Otrzymany fosforan ergotoksyny posiada piękną postać krystaliczną, jest prawie biały i topnieje w temperaturze 170 — 171°C (bez poprawki). Aby otrzymać produkt równie piękny, trzeba fosforan ergotoksyny, otrzymany przez Barger'a i Carr'a, rozpuszczać ponownie i wykrystalizowywać jeszcze kilka razy, w wyniku czego otrzymuje się wydajność znacznie mniejszą od wydajności, uzyskiwanej przy wykonywaniu sposobu według wynalazku niniejszego.

Pierwszy wyciąg całkowitego ekstraktu, zalkalizowanego ługiem, zawiera głównie ergotyninę obok znacznych ilości ergotoksyny. Ergotynina krystalizuje z pozostałości po odparowaniu. Ługów macierzystych, zawierających ergotoksynę, celowo dodaje się do roztworu, przeznaczonego do zakwaszenia, mającego na celu otrzymywanie ergotoksyny. Dzięki temu zabiegowi sposób otrzymywania ergotoksyny zostaje jeszcze bardziej ulepszony.

Jeżeli sporysz zawiera ergotaminę, to otrzymuje się ją razem z ergotoksyną albo zamiast niej, zależnie od stosunku ilościowego obu tych alkaloidów.

Przykład I. 1000 g 1% -owego roztwo-

ru wodnego soli wszystkich alkaloidów sporyszu, otrzymanego w zwykły sposób, zadaje się 30 g ługu sodowego (o ciężarze właściwym = 1,34) i wstrząsa najpierw z 500 cm³, a następnie z 250 cm³ eteru i jeszcze raz z 250 cm³ eteru. Otrzymany roztwór eterowy stęża się i przez wykrystalizowanie, a następnie ponowne przekrystalizowanie otrzymuje się ergotyninę (zależnie od pochodzenia w ilości 30 — 50% wszystkich alkaloidów). Ługi macierzyste, pozostałe po otrzymaniu ergotyniny, łączy się z alkalicznym roztworem wodnym alkaloidów i zakwasza 30 g kwasu mlekowego (o ciężarze właściwym = 1,16). Kwaśny roztwór wyciąga się zapomocą 400, 200 i 200 cm³ eteru, poczem roztwór eterowy odparowuje się, zadaje kwasem fosforowym, pozostawia do krystalizacji i ponownie przekrystalizowuje, w wyniku czego otrzymuje się ergotoksynę w postaci fosforanu (10 — 20% wszystkich alkaloidów).

Kwaśny roztwór wodny alkaloidów alkalicznych węgla sodowego i wstrząsa z trójchloroetylenem (200, 100 i 100 cm³), wysuszony roztwór trójchloroetylenowy stęża się w próżni do 50 cm³ i przechowuje w miejscu chłodnym i ciemnym przez 12 — 24 godz, poczem wykrystalizowany alkaloid odsącza się zapomocą pompy ssącej. Przekrystalizowuje się go aż do otrzymania stałego punktu topnienia, np. z pięciokrotnej ilości 90% -owego etanolu, 10-krotnej ilości benzenu albo z 20-krotnej ilości trójchloroetyleny. Wydajność wynosi mniej więcej 20% użytych zasad surowych.

Do zakwaszenia alkalicznego roztworu wodnego alkaloidów, otrzymanego po wstrząsaniu z rozpuszczalnikami organicznymi, zamiast kwasu mlekowego zastosowano z takim samym dobrym wynikiem kwas octowy, winowy, solny, podfosforawy i fosforowy.

Przykład II. Przy zachowaniu stosunków ilościowych odczynników, użytych we-

dług przykładu I, do wstrząsania frakcji ergotyninowej, ergotoksynowej i frakcji nowej zasady (ergoklawiny) zastosowano benzen zamiast eteru i trójchloroetylenu. Otrzymano wynik równie dobry.

Przykład III. Frakcję ergotyninową i ergotoksynową otrzymuje się, jak w przykładzie I. Do wstrząsania frakcji nowego alkaloidu (ergoklawiny) stosuje się chlorek etylenu albo chloroform. Otrzymany nowy alkaloid przekształca się, jak podano w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania czystych alkaloidów sporyszu z mieszaniny wszystkich alkaloidów, zawartych w sporyszu, otrzymanej znanym sposobem, znamienny tem, że składniki tej mieszaniny, trudno rozpuszczalne zarówno w alkalicznym jak i kwaśnym roztworze wodnym, usuwa się przez wstrząsanie z rozpuszczalnikami organicznymi, a składniki, pozostałe w roztworze wodnym, po zadaniu tegoż węglanami po-

tasowców, wstrząsa się z rozpuszczalnikami organicznymi i pozostałość, otrzymaną po odparowaniu tych wyciągów, przekształca się z odpowiednich rozpuszczalników, najkorzystniej z alkoholu wodnego, benzenu lub trójchloroetylenu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że alkaliczny roztwór wodny soli wszystkich alkaloidów, zawartych w sporyszu, uwalnia się w sposób znany od ergotyniny i zakwasza (najlepiej) kwasem mlekowym, oraz wstrząsa się z rozpuszczalnikami organicznymi, poczem z wyciągu tego przez odparowanie i krystalizację otrzymuje się ergotoksynę, pozostały zaś kwaśny roztwór wodny po zadaniu węglanami potasowców wstrząsa się z rozpuszczalnikami organicznymi, a pozostałość po odparowaniu tego wyciągu przekształca się z odpowiednich rozpuszczalników w celu otrzymania nowego alkaloidu — ergoklawiny.

Firma E. Merck.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.