

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 122073

Int. Cl. C 07 d 49/36 kl. 12p-11/01

Patentsøknad nr. 168.780 Inngitt 27.VI 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 18.V 1971

Prioritet begjært fra: 3.VII-66 Israel,
nr. 26082

Plantex Limited, Industrial Zone,
Nathanya, Israel.

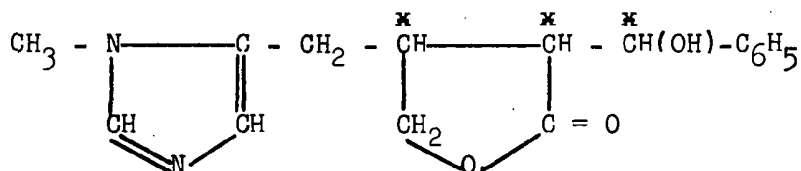
Oppfinner: Philippe Pfeffer,
19 Helsinki Street,
Tel-Aviv, Israel.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte for utvinning av pilosin og isopilosin
fra blad av Jaborandi microphylous.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for ut-
vinning av pilosin og isopilosin fra blad av Jaborandi microphylous.

Pilosin og isopilosin er alkaloider som tilsvarer denne
formelen:



I den ovenfor angitte formel er karbonatomer merket med
stjerner usymmetriske, og pilosin og isopilosin skiller seg fra hver-
andre ved stereoisme ved en av de tre aktive karbonatomer.

Pilosin og mulig isopilosin er tilstede i blad fra planten *Jaborandi microphylous* i en total mengde av omkring 0.05 vektprosent beregnet på vekten av de tørre blad. I naturlige blad er mengden av pilosin overveiende i forhold til isopilosin, men isomerisasjonen opptrer under milde alkaliske betingelser. Blad av *Jaborandi microphylous* inneholder også alkaloidet pilokarpin og isopilokarpin, hvilke er kjent og anvendt i farmasien.

Utvinningen av pilokarpin og isopilokarpin fra blad av *Jaborandi microphylous* ved hjelp av ekstraksjon har blitt beskrevet i litteraturen (se f.eks. H.Thomas "The Plant Alkaloids"; F.Hamerslag "Technology and Chemistry of Alkaloids"; G.Schwyzler "Die Fabrikation der Alkaloide"; P.Lebeau "Traite de Pharmacie Chimique"; og R.H.F. Manske og H.L.Holmes "The Alkaloids" vol. 3, 1953).

Noen av de kjente fremgangsmåter for ekstraksjon av pilokarpin og isopilokarpin arbeider under alkaliske betingelser og andre under sure betingelser, men ved ingen av disse fremgangsmåter blir såvidt vites utvunnet pilosin eller isopilosin.

Pilosin og isopilosin såvel som forskjellige salter av disse er også kjente og har blitt isolert og beskrevet av Pyman i JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 101, 2260 (1912) og Leger Rques Compte Rendus 155, 1008 (1912); Isopilosin ble beskrevet mer fullstendig av Voigtlander - Rosenberg Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesell-Schaft 292, 579 (1959).

Pilosin og isopilosin er karakterisert ved følgende:

Pilosin	- sm.p. 179°C; $[\alpha]_D^{20}$ 1% i alkohol = +84°
Isopilosin	- sm.p. 187°C; $[\alpha]_D^{20}$ 1.16% i kloroform = 40.2°
Isopilosin sulfat	- sm.p. 194°-195°C; $[\alpha]_D^{20}$ 4.45% i H ₂ O = +21°

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte for utvinning av pilosinforbindelser i en omtrent ren tilstand med et høyt utbytte fra blad av *Jaborandi microphylous*.

Betegnelsen pilosinforbindelser og en pilosinforbindelse som er anvendt her, omfatter pilosin såvel som farmasøytiske virksomme derivat eller derivater av disse såvel som isopilosin og de farmasøytiske virksomme spalter av både pilosin og isopilosin.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en fremgangsmåte til utvinning av pilosin og isopilosin og eventuelt deres syreaddisjonssalter, fra et alkaloid-ekstrakt-residuum oppnådd fra blader av *Jaborandi Microphylous* ved ekstraksjon av alkaloidene fra bladene, bløtgjort med vann alkalisert til pH ca. 7.5-8, med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, tilbakeekstraksjon av alkaloidene

fra løsningsmidelelektret i en fortynnet vandig syre, alkalisering av det vandige ekstrakt til pH 7.5-8 og ekstraksjon av dette med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, inndampning av løsningsmidlet, oppløsning av resten i en fortynnet sur løsning og krystallisering av et pilokarpinsalt fra løsningen, konsentrasjon av moderløsningen, fortynning av konsentratet med vann og alkalisering til pH 7.5-8, ekstraksjon av den resulterende løsning med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, fortynning av resten med en fortynnet løsning av mineral-syre i et polart løsningsmiddel, f.eks. aceton-salpetersyre, avkjøling av løsningen og krystallisering av isopilokarpin- og pilokarpinsalter, kjennetegnet ved at moderløsningen konsentreres, konsentratet fortynnes med vann og gjøres alkalisk til en pH-verdi på mellom 7 og 8 og ekstraheres deretter med et halogenert hydrokarbon-løsningsmiddel; løsningsmidlet fjernes fra det separerte ekstrakt ved inndampning fortrinnsvis i vakuum; resten løses i et organisk løsningsmiddel og krystalliseres fra dette som en blanding av pilosin og isopilosin; blandingen av pilosin og isopilosin løses, om ønsket, i vandig svovel-syre og denne løsning renses, om ønsket, med aktivt karbon og løs-ningens pH-verdi innstilles i området 7.2-7.7 for å krystallisere en rensset blanding av pilosin og isopilosin; blandingen av eventuelt rensset pilosin og isopilosin løses i et vandig alkalimetallhydroksyd og løsningen oppvarmes fortrinnsvis til ca. 100°C, surgjøres til en pH-verdi på ca. 1, oppvarmes på nytt, fortrinnsvis til ca. 100°C, får avkjøles, hvoretter løsningen pH-verdi innstilles i området 7.2-7.8 for derved å isomerisere pilosin til isopilosin; og isopilosin krys-talliseres fra løsningen, hvoretter, om ønsket, det oppnådde isopilo-sinprodukt omdannes til et syreaddisjonssalt derav.

Frengangsmåten for utvinning av pilosinforbindelse fra bladene av *Jaborandi microphylous* omfatter tre grunntrinn: (1) ekstrak-sjonen av blad av *Jaborandi microphylous* av omtrent alle pilokarpin, isopilokarpin, pilosin og isopilosin alkaloider ved betingelser som sikkert stiller ekstraksjonen av pilosin og mulig isopilosin og som hindrer destruksjon eller degrasjon av pilosin eller isopilosin mole-kyler; (2) særskilt utskilling av omtrent hele mengden av pilokarpin og isopilokarpin fra ekstraktet; og (3) utvinning av pilosinforbind-elsene fra moderløsningen etter fraskilling av pilokarpin og isopilo-karpin i omtrent ren form og med et høyt utbytte. Hver av de tre grunntrinn som beskrevet ovenfor, omfatter også hjelpetrinn som er fordelaktig for å oppnå en optimal renhet og utbyttet av pilosinfor-bindelsene.

Det første trinn ved fremgangsmåten omfatter ekstraksjon av omtrent alle pilokarpin, isopilokarpin, pilosin og isopilosin alkaloider fra bladene. Bladene, fortrinnsvis i tørr form, blir først bløtet i en vandig alkalisk løsning. Mengden av vandig alkalisk løsning, den alkaliske konsentrasjonen av denne, og varigheten av det første bløte trinn skal være tilstrekkelig for å sikre en gjennomgående bløtning av bladene og at bladene blir svakt alkalisk ved en pH-verdi mellom ca. 7.5 og 8 for å muliggjøre en nesten fullstendig ekstraksjon av alle av alkaloidene fra disse. Dette kan fordelaktig bli utført ved bløtning av de tørre blad med en omtrent 5%-ig vandig natriumkarbonatløsning ved anvending av løsninger i en mengde på omtrent 80 vektprosent beregnet på tørr vekt av Jaborandi blad. Under disse betingelser kan det første bløtningstrinn vanlig bli utført innen 2 til 2 1/2 time.

Anvendelse av forskjellige alkaliske materialer for å fullføre hensikten med og behandle bladene under milde alkaliske betingelser kan naturligvis medføre forandringer av konsentrasjonen av den vandige alkaliske løsning, varigheten av bløtningen, osv. for å gi bladene den nødvendige milde alkaliske betingelse, som vil være innlysende for fagfolk på området.

En tilstrekkelig mengde vandig alkalisk løsning må bli anvendt for å sikre at bladene blir gjennombløtet. Dette kan fortrinnsvis bli fullført ved anvendelse av omtrent 80 vektprosent vandig alkalisk løsning beregnet på vekten av de tørre Jaborandi blad. Tiden som bladene blir bløtet i kan naturligvis bli forandret, og det er fordelaktig å la bladene bli bløtet i en vandig alkalisk løsning ved en pH-verdi av omtrent mellom 7.5 og 8 i omtrent 2 timer.

De bløtede bladene blir så ekstrahert med et ikke polart organisk løsningsmiddel med evne til å ekstrahere vesentlig alle pilokarpin, isopilokarpin, pilosin og isopilosin alkaloider. Løsningsmiddel-ekstraktet som inneholder alle alkaloider blir så fraskilt bladene på en passende måte, f.eks. ved filtrering.

Det ikke polare løsningsmiddel-ekstraktet inneholdende alkaloidene blir tilbake-ekstrahert med en fortynnet vandig sur løsning ved sirkulasjon av det ikke polare løsningsmiddel-ekstraktet gjennom en fortynnet vandig sur løsning. Det ikke polare løsningsmidlet som ble anvendt ved ekstraksjonen av bladene, som var bløtgjort i en vandig alkalisk løsning, kan så bli resirkulert for videre ekstraksjon av alkaliske bløtede blad.

Alle av alkaloidene som er ekstrahert fra de bløtede blad

med et ikke polart løsningsmiddel blir således overført i den vandige, sure løsningen i form av et løselig salt av den syren som ble anvendt ved tilbake-ekstraksjonen.

Den vandige sure løsning inneholdende alle alkaloider blir fordelaktig nøytralisert, og noe uløst materiale blir filtrert av ved omtrent nøytrale betingelser. pH-verdien av den resulterende klare moderløsningen ble så hevet til mellom ca. 7.5 og 8, og så hurtig som mulig blir deretter den vandige alkaliske løsningen av alkaloidene ekstrahert med et ikke polart løsningsmiddel, fortrinnsvis med et klorert løsningsmiddel slik som dikloretan. Denne ekstraksjonen av alkaloidene fra den vandige alkaliske løsning blir fortrinnsvis gjen-tatt et tilstrekkelig antall ganger for å sikre ekstraksjonen av omtrent hele mengden av alkaloidene fra den vandige, alkaliske løsning til det ikke polare eller klorerte løsningsmidlet. Tre forskjellige ekstraksjoner med det ikke polare løsningsmidlet ved dette trinn ble foretrukket, og de ikke polare løsningsmiddelekstraktene blir blandet sammen.

Disse sammenblandede ikke-polare ekstrakter blir så fordampet i vakuum ved en temperatur mindre enn ca. 50°C og alkaloidbasene blir utvunnet i halvfast form.

De blandede alkaloider blir så løst i en fortynnet sur løsning og pilokarpin blir utkrystallisert eller utfelt fra løsningen i form av et salt av den syre som ble anvendt for å løse alkaloidbasene. Fortrinnsvis blir alkaloidene løst i et ikke-polart organisk løsningsmiddel tilsatt en mineralsyre slik som saltsyre i aceton og pilokarpin blir krystallisert ved kjøling av løsningen til omtrent 0°C, fortrinnsvis -10°C. Under disse betingelser vil omtrent alt pilokarpin krystallisere ut av løsningen innen ca. 24 timer i form av pilokarpin hydroklorid. Etter krystallasjonen av pilokarpin hydroklorid kan det bli utskilt fra moderløsningen ved hvilken som helst vanlig fremgangsmåte. Pilokarpin hydrokloridet kan så bli omkrystallisert ved en vanlig fremgangsmåte for å oppnå et mer rent produkt.

Gjenværende moderløsning etter utskillelsen av pilokarpin hydrokloridet blir så fordampet under betingelser som hindrer degrasjon av pilosin eller isopilosin molekylene, og de gjenværende hydroklorider i moderløsningen blir overført til frie baser ved tilsetning av en alkalisk løsning for ved innstilling av pH-verdien mellom ca. 7.5 og 8, moderløsningen blir ekstrahert med et ikke-polart løsningsmiddel slik som dikloretan. Det resulterende ikke-polare løsnings-

middelekstrakt blir så fordampet i vakuum til tørrhet under betingelser som hindrer degradering av pilosin og isopilosin innholdet, og residuet blir behandlet med et polart løsningsmiddel, som er tilsatt en fortynnet mineralsyre, fortrinnsvis en aceton-salpetersyreløsning. Løsningsmidlet, bestående av et polart løsningsmiddel og syre, blir så kjølt til en temperatur av ca. 0°C , fortrinnsvis -10°C , under en tid ca. 24 timer, som resulterer i krystallisering av isokarpininnholdet av denne, såvel som noen gjenværende spor av pilokarpin i form av de respektive nitrater. Isopilokarpin og pilokarpin-nitratene blir utskilt fra moderløsningen ved vanlige metoder.

Den gjenværende moderløsningen blir etter utskillelsen av isopilokarpin og pilokarpin-nitratene igjen konsentrert i vakuum under betingelser som hindrer degradering av pilosin og isopilosin-molekylene, og pH-verdien av løsningen blir så forhøyet til mellom 7.5 og 8.0 ved tilsetning av en fortynnet, fortrinnsvis 10%-ig, vandig alkalisk løsning. Pilosinet og mulig isopilosinet blir så ekstrahert fra den vandige alkaliske løsning med et ikke-polart løsningsmiddel slik som dikloretan, og den resulterende ikke-polare løsningsmiddelekstrakt blir igjen konsentrert i vakuum under betingelser som hindrer degradering av pilosinforbindelsene. Konsentreringen i vakuum skal fortrinnsvis fortsettes inntil det resulterende produkt blir sirupformet.

Et polart løsningsmiddel blir så tilført til sirupekstraktet, og løsningen blir så kjølt til omtrent 0°C og hensatt i omtrent 24 timer, under hvilken tid pilosin og isopilosin krystalliserer. Pilosin og isopilosin-krystallene blir så utskilt fra det polare løsningsmiddel ved filtrering.

Pilosin og isopilosin-forbindelsene blir så fortrinnsvis rensed videre ved oppløsning av råproduktet i en mineralsyre som svovelsyre, filtrering av syreløsningen, fortrinnsvis gjennom trekull og gjenvinning av den resulterende klare løsning som inneholder en blanding av omtrent ren pilosin og isopilosin. Pilosinet og isopilosinet blir så utfelt fra den klare syreløsningen ved tilsetning av en alkalisk løsning, slik som natriumkarbonat i en mengde slik at pH-verdien blir innstilt i et område mellom ca. 7.2 og 7.7.

Forskjellige ikke-polare løsningsmidler kan anvendes i ekstraksjonstrinnene som beskrevet ovenfor. Men det er fordelaktig å anvende benzen i det første ekstraksjonstrinnet for ekstrahering av de alkaliske bløtete blad, og å anvende et klorert løsningsmiddel slik som dikloretan i de følgende ekstraksjonstrinn. I tillegg kan

ikke-polart løsningsmiddel bli anvendt for ekstraksjonstrinnene, slik som klorert løsningsmiddel som f.eks. kloroform og metylenklorid.

Forskjellige fortynnede syre-løsninger kan også bli anvendt ved bak-ekstraksjonstrinnene eller ved syrningstrinnene som beskrevet ovenfor, og svovelsyre, eddiksyre og vinsyre kan nevnes som eksempler.

I alkaliseringstrinnene som beskrevet ovenfor, kan forskjellige alkaliske materialer anvendes for å innstille pH-verdien av de forskjellige løsningsmidler, omfattende karbonater slik som natriumkarbonat og natriumbikarbonat og alkalihydroksyder slik som natriumhydroksyd.

Forskjellige polare løsningsmidler kan bli anvendt som angitt ovenfor, men spesielt med hensyn til utfellingen av råproduktet av pilosin og isopilosin anvendes ketoner som f.eks. aceton, noe som vil være klart for fagfolk på området.

Ved utførelsen av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen og for å sikkerstille rene pilosinforbindelser med høyt utbytte, er det tre viktige og kritiske faktorer som må bli kontrollert. Disse faktorer omfatter kontroll av den alkaliske pH-verdien under bløtningen av bladene såvel som under de forskjellige ekstraksjonstrinn som finner sted under alkaliske betingelser, tiden under hvilke bladene og de alkaliske ekstrakter blir utsatt for alkaliske betingelser, og temperaturen som anvendes mens bladene og de forskjellige ekstrakter er under alkaliske betingelser.

Når bladene og de forskjellige ekstrakter blir utsatt for alkaliske betingelser skal pH-verdien bli holdt mellom 7.5 og 8. En pH-verdi av litt mindre enn 7.5 og noe over 8 kan naturligvis bli anvendt, men utbyttet av pilosinforbindelser går ned til 0 ved en pH-verdi av ca. 10-11 eller 6.8 til 7.0. Dette er forårsaket av det faktum at pilosinforbindelser ikke kan bli ekstrahert i noen merkbar mengde med organiske løsningsmidler ved sure betingelser. Ved en pH-verdi over ca. 8, slik som 8 til 11, blir pilosinforbindelsene merkbart ødelagt ved åpning av laktonringen.

Tiden for bløtningen av bladene eller tiden i hvilke de forskjellige ekstrakter blir utsatt for alkaliske betingelser, endog ved en pH-verdi mellom 7.5 til 8, er også viktig siden en forlenget alkaliinnvirkning vil resultere i en destruksjon av pilosinforbindelsene endog ved lave temperaturer. Det er derfor viktig at ekstraksjonen av pilosinforbindelsene under alkaliske betingelser blir ut-

fört raskt, men naturligvis må tiden være tilstrekkelig lang for å sikkerstille en vesentlig fullstendig ekstraksjon av pilosinforbindelsene.

Temperaturen av bladene og de forskjellige ekstrakter mens disse er under alkalisk innvirkning, må også omsorgsfullt bli kontrollert, endog ved anvendelse av milde alkaliske betingelser mellom en pH-verdi mellom ca. 7.5 og 8. Optimale resultater både med hensyn til utbyttet og renhet finner sted når temperaturen av de alkaliske blad og ekstrakter blir opprettholdt ved ca. 50°C. Temperaturer mye under 45°C eller over 55°C innvirker merkbart på utbyttet av pilosinforbindelsene. Höyere temperaturer kan naturligvis bli anvendt i noen tilfelle slik som ved produksjon av isopilosin, men tiden under hvilket de höye temperaturer blir opprettholdt må være av kort varighet.

Eksempel 1

1000 kg tørre Jaborandi microphylous blir blötet med 800 l av 5%-ig vandig natriumkarbonatlösning. De tørrede blad ble blötet i denne alkaliske lösning i omtrent 2 timer, under hvilken tid pH-verdien av de blötete blad ble opprettholdt mellom ca. 7.5 og 8.

De blötete blad ble ekstrahert med 50 000 l benzen. Under ekstraksjonen ble temperaturen opprettholdt mellom 45°-55°C. Ekstraksjonen ble fullført ved sirkulasjon av benzen gjennom de blötete blad så hurtig som mulig, men i tilstrekkelig tid for å ekstrahere omtrent hele alkaloidinnholdet (95-98%) fra disse. En nesten fullstendig ekstraksjon av alkaloidene fra de blötete blad ble oppnådd ved dette spesielle eksempel under en tid av ca. 2 til 2 1/2 time.

Det resulterende benzenekstraktet ble så sirkulert gjennom 500 ml av en 10%-ig vandig eddiksyrelösning, og benzen, som ble utskilt fra lösningen, ble resirkulert for videre ekstraksjon av de alkaliske, blötete blad. Etter ca. 2 timer ble det totale alkaloidinnholdet overført til den eddiksyrelösningen og den samlede mengde av alkaloidinnholdet av bladene ble löst i form av acetater i den vandige lösningen. Lösningen inneholder mellom ca. 95 til 98% av det totale alkaloidinnholdet av bladene. Det er fordelaktig å holde konsentrasjonen av det totale alkaloidinnholdet i den vandige acetatlösningen mellom ca. 4 til 5%.

Den vandige sure lösningen ble så nöytralisert til pH-verdi av 7 og ulöste materialer ble filtrert av og fjernet.

pH-verdien av den resulterende klare lösningen ble så

hevet til 8.0 og meget raskt ekstrahert med et løsningsmiddel som besto av dikloretan. Denne ekstraksjon blir mest fordelaktig fullført trinnvis, slik som ved anvendelse av 3 deler av dikloretan i en mengde av 100 l hver. Dikloretan-ekstraktene ble så blandet sammen og løsningsmidlet fordampet i vakuum, hvorved en rest av alkaloidbasene i en mengde av ca. 10 kg ble oppnådd.

10 l av en acetonløsning inneholdende saltsyre ble tilført til residuet. Tilstrekkelig mengde av saltsyre ble anvendt for å utføre en nøytralisasjon av de frie baser og bringer pH-verdien av blandingen til ca. 5. Den syrede løsningen ble så kjølt til -10°C og ble stående i 24 timer, etter hvilken tid pilokarpin-hydroklorid ble utkrystallisert og avskilt ved sentrifugering. Pilokarpin-hydrokloridet kan bli omkrystallisert ved videre rensning ved konsjonelle fremgangsmåter dersom ønsket.

Fra den resulterende moderløsningen ble aceton fordampet og de gjenværende hydroklorider ble omdannet til frie baser ved tilførsel av natriumkarbonat for å bringe pH-verdien opp til mellom ca. 7.5 og 8.

Den alkaliske moderløsningen ble så ekstrahert med dikloretan. Det resulterende dikloretan-ekstraktet ble så fordampet i vakuum, og residuet ble behandlet med en 10%-ig aceton-salpetersyreløsning. Blandingene ble hensatt i 24 timer ved -10°C hvorved en krystallisering av isopilokarpin og en rest gjenværende pilokarpin i form av deres respektive nitrater.

Den resulterende moderløsningen ble fraskilt og konsentrert i vakuum og pH-verdien ble hevet til 8 ved tilførsel av en 10%-ig vandig natriumkarbonatløsning. Den alkaliske moderløsningen ble så ekstrahert med dikloretanløsning og dikloretan-ekstraktet ble så konsentrert i vakuum til tørrhet og 6 l aceton ble tilsatt.

Acetonløsningen ble kjølt og etter 24 timer ble pilosin og isopilosin utkrystallisert. Det råe pilosin og isopilosin ble så filtrert av og løst i 6 liter fortynnet svovelsyre med en tilstrekkelig mengde svovelsyre for å sikkerstille at pilosin og isopilosin ble løst. Den svovelsyreløsningen ble så filtrert gjennom trekull og tilstrekkelig vandig natriumkarbonatløsning ble tilført til den resulterende klare løsningen for å innstille pH-verdien av løsningen i området fra ca. 7.2 til 7.7. pH-området på omtrent 7.2 til 7.7 er viktig i dette trinn da ingen nevneverdig utfelling av pilosin eller isopilosin finner sted mye over eller under det nevnte pH-området.

Eksempel 2

For isomering av pilosin til isopilosin ble 1 kg av den ovenfor nevnte rene løsningen tilført i 5 liter av en 5%-ig vandig natriumhydroksydøsning. Blandingen ble raskt hetet til 100°C, hvorved all pilosin ble løst. Det uløste materialet ble avfiltrert og det klare filtratet ble tilført en 5%-ig vandig svovelsyreløsning inntil pH-verdien sank til 1. Løsningen ble så hetet i 10 minutter til 100°C, kjeølt til 20°-25°C og 600 cm³ av en 10%-ig vandig natriumhydroksydøsning ble så tilsatt til pH-verdien ble hevet til 7.2-7.5. Løsningen ble så stående i 24 timer hvorved krystalliseringen ble fullført. 1% i alkohol = +39° - 40°C.

Det ovenfor nevnte produkt ble omkrystallisert i alkohol hvorved smeltepunktet ble hevet til 185°-187°C.

Eksempel 3

Tørr isopilosin ble suspendert i isopropylalkohol (dobbelte mengde isopropylalkohol i forhold til vekten av isopilosin) og løsningen ble varmet til 80°C. En blanding av svovelsyre og isopropylalkohol i volumforholdet 1:1 med innholdet av det stökiometriske kvantum av syre ble tilført den ovenfor nevnte løsning og reaksjonsblandingen ble så avkjølt. En felling av isopilosinsulfat ble oppnådd. Fellingen ble filtrert av og tørket og det rene sulfatet ble oppnådd i et utbytte av 93%. En videre rest ble erholdt ved konsentrering av moderløsningen slik at det totale utbyttet ble 98% av det teoretiske. Smeltepunkt 194°-195°C; $[\alpha]_D^{20}$ 4.45% i H₂O = +21%.

Isopilosin-tartrat ble fremstilt på en lignende måte. Smeltepunkt 135°-136°C; $[\alpha]_D^{20}$ 3.8% H₂O = -22.2%. Andre virksomme salter kan bli fremstilt ved en fremgangsmåte lignende den i eksempel 3, som hydroklorider, noe som vil være klart for fagfolk i området.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til utvinning av pilosin og isopilosin og eventuelt deres syreaddisjonssalter, fra et alkaloid-ekstrakt-residuum oppnådd fra blader av Jaborandi microphylous ved ekstraksjon av alkaloidene fra bladene, bløtgjort med vann alkalisert til pH ca. 7.5-8, med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, tilbakeekstraksjon av alkaloidene fra løsningsmiddelekstraktet i en fortynnet vandig syre, alkalisering av det vandige ekstrakt til pH 7.5-8 og ekstraksjon av dette med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, inndampning av løsningsmidlet, oppløsning av resten i en fortynnet sur løsning og krystallisering av et pilokarpinsalt fra løsningen, konsen-

trasjon av moderløsningen, fortynning av konsentratet med vann og alkalisering til pH 7.5-8, ekstraksjon av den resulterende løsning med et ikke-polart organisk løsningsmiddel, fortynning av resten med en fortynnet løsning av mineralsyre i et polart løsningsmiddel, f. eks. aceton-salpetersyre, avkjøling av løsningen og krystallisering av isopilokarpin- og pilokarpinsalter, k a r a k t e r i s e r t v e d at moderløsningen konsentreres, konsentratet fortynnes med vann og gjøres alkalisk til en pH-verdi på mellom 7 og 8 og ekstraheres deretter med et halogenert hydrokarbon-løsningsmiddel; løsningsmidlet fjernes fra det separerte ekstrakt ved inndampning fortrinnsvis i vakuum; resten løses i et organisk løsningsmiddel og krystalliseres fra dette som en blanding av pilosin og isopilosin; blandingen av pilosin og isopilosin løses, om ønsket, i vandig svovelsyre og denne løsning renses, om ønsket, med aktivt karbon og løsningens pH-verdi innstilles i området 7.2 - 7.7 for å krystallisere en rensset blanding av pilosin og isopilosin; blandingen av eventuelt rensset pilosin og isopilosin løses i et vandig alkalimetallhydroksyd og løsningen oppvarmes fortrinnsvis til ca. 100°C, surgjøres til en pH-verdi på ca. 1, oppvarmes på nytt, fortrinnsvis til ca. 100°C, får avkjøles, hvorefter løsningens pH-verdi innstilles i området 7.2-7.8 for derved å isomerisere pilosin til isopilosin; og isopilosin krystalliseres fra løsningen, hvorefter, om ønsket, det oppnådde isopilosinprodukt omdannes til et syreaddisjonssalt derav.

Anførte publikasjoner:

Beilstein, Erstes Ergänzungswerk, 27, p.612,
Ullmann, 3, p.277