

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64 158

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.IV.1969 (P 132 900)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.XI.1971

Kl. 12 p, 11/01

MKP C 07 d, 43/20

UKD

Twórca wynalazku: Lesław Wichliński

Właściciel patentu: Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Fiofarm”, Bydgoszcz (Polska)

Sposób rozdziału ergotaminy od alkaloidów z grupy
ergotoksyny z zespołu surowych alkaloidów sporyszu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdziału ergotaminy od alkaloidów z grupy ergotoksyny z zespołu surowych alkaloidów sporyszu.

Dotychczas stosowane metody polegają na chromatograficznym rozdziale poszczególnych alkaloidów na kolumnach wypełnionych odpowiednimi adsorbentami. Stosuje się kolumny wypełnione tlenkiem glinu (wg Brockmanna). Z kolumny poszczególne frakcje alkaloidów wymywa się za pomocą chloroformu lub chlorku metylenu zawierającego odpowiednie ilości metanolu lub etanolu. (Opis patentowy niemiecki nr 627027 Sandoz A.G., Kapoor A. L., Schumacher H., Büchi I.: Pharm. Acta Helv. 32,411, 1957, Soffel W., Rochelmeyer H.: Pharm. Ztg. 101, 1059, 1956).

Znane jest również chromatograficzne rozdzielanie alkaloidów sporyszu na kolumnach wypełnionych żelazem krzemionkowym i celulozą. (Alexander R. G., Baner D.: J. Pharm. Science 50, 201, 1961, Voigt R., Wichmann D.: Pharmazie 16, 369, 1961).

Wadą wyżej wymienionych metod jest konieczność stosowania dużych ilości adsorbentów i rozpuszczalników, oraz pracochłonność procesu, który wymaga z reguły powtórnych rozdziałów frakcji pośrednich.

Inny sposób rozdziału opracowany przez Stolla i Hofmanna polega na frakcjonowanej krystalizacji alkaloidów w postaci soli kwasu dwu-p-tolu-

2

ilo-1-winowego. (Stoll A., Hofmann A.: Helv. chim. Acta 26, 1570, 1943).

Metoda ta opracowana dla rozdziału alkaloidów z grupy ergotoksyny może służyć również do wyodrębniania ergotaminy. Wadą tej metody jest to, że surowiec wyjściowy musi wykazywać wysoką czystość, a ponadto konieczne jest syntezowanie trudno dostępnego kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego.

Sposób według wynalazku usuwa wspomniane niedogodności i umożliwia rozdział ergotaminy od alkaloidów z grupy ergotoksyny (ergokryptyny lub ergokryptyny) z zespołu surowych alkaloidów sporyszu zwłaszcza z zespołu ergotaminowo-ergokrystynowego zawierającego około 50% ergokryptyny i dla zespołu ergotaminowo-ergokryptynowego zawierającego około 60% ergokryptyny. Sposób według wynalazku polega na rozpuszczeniu zespołu surowych alkaloidów w etanolu bądź metanolu i ogrzewaniu roztworu w temperaturze 70°C pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut.

W tych warunkach znajdująca się w roztworze ergotamina uległa izomeryzacji i krystalizuje z roztworu w postaci trudno rozpuszczalnej w alkoholach prawoskrętnej odmiany optycznej — ergotaminy.

Odznaczające się znacznie mniejszą wrażliwością na izomeryzację, ergokryptyna lub ergokryptyna, pozostają w ługach pokrystalicznych w postaci odmian lewoskrętnych dobrze rozpuszczalnych w

alkoholach. Po zakwaszeniu roztworu krystalizują one z dużą wydajnością w postaci odpowiednich soli na przykład fosforanów lub siarczanów.

Krystaliczną ergotamininę poddaje się z kolei w znany sposób procesowi wtórnej izomeryzacji. W tym celu rozpuszcza się ją na gorąco w kwasie octowym lodowatym i dodaje podczas ogrzewania na łaźni wodnej gorącego metanolu, w którym rozpuszczono stechiometryczną ilość stężonego kwasu siarkowego. Z roztworu po ogrzaniu go w temperaturze 60°C w łaźni wodnej przez 15 minut krystalizuje z dużą wydajnością ergotamina w postaci siarczanu.

Przykład I: 300 gramów surowych alkaloidów wyodrębnionych ze sporyszu szczepu ergotaminowo-ergokryptynowego rozpuszcza się na gorąco w 1500 ml skażonego etanolu 96° i ogrzewa w temperaturze 70°C w łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut.

Roztwór pozostawia się do krystalizacji na przeciąg 24 godzin w temperaturze 20°C. Gęstą drobnokrystaliczną masę oddziela się od ługu macierzystego na nuczcy i przemywa niewielką ilością etanolu. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się około 150 gramów ergotamininy o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = +362^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie) zanieczyszczonej ergokryptyniną w ilości około 15%.

150 gramów ergotamininy rozpuszcza się na gorąco w 200 ml kwasu octowego lodowatego i dodaje ogrzewając na łaźni wodnej 1000 ml gorącego metanolu, w którym rozpuszczono 6,7 ml stężonego kwasu siarkowego o $d = 1,84$. Roztwór ogrzewa się w temp. 60°C na łaźni wodnej przez 15 minut i pozostawia się do krystalizacji przez 24 godziny w temperaturze 0°. Otrzymuje się około 140 gramów siarczanu ergotamininy o skręcalności właściwej wolnej zasady $(\alpha)_D^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie) zanieczyszczonego siarczanem ergokryptyny w ilości około 10%.

140 gramów siarczanu ergotamininy miesza się z 280 ml wody i dodaje 1400 ml ogrzanego do 40°C acetonu. Po wymieszaniu powstaje roztwór, który alkalizuje się stężonym amoniakiem do pH 9. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury +5°C krystalizuje ergotamina w postaci wodno-acetonowego związku addycyjnego.

Otrzymuje się około 120 gramów ergotamininy o wzorze sumarycznym $C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 2CH_3COCH_3 \cdot 2H_2O$, temp. topn. 180° z rozkładem i skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = -152^\circ$ ($c = 1$ w $CHCl_3$). Otrzymana ergotamina badana metodą chromatografii cienkowarstwowej nie wykazuje zanieczyszczeń ani produktów rozkładu.

120 gramów ergotamininy rozpuszcza się w 1200 ml metanolu ogrzanego do temp. 60°C, w którym rozpuszczono 12,2 gramy kwasu winowego.

Roztwór pozostawia się do krystalizacji na przeciąg 24 godzin w temp. 0°C. Gęstą krystaliczną masę oddziela się od ługu macierzystego na nuczcy i przemywa niewielką ilością metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się około 120 gramów winianu ergotamininy w postaci bezbarwnych rombów płytek o wzorze suma-

rycznym $(C_{33}H_{35}O_5N_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ i temp. topn. 180° z rozkładem oraz skręcalności właściwej wolnej zasady $(\alpha)_D^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie).

Otrzymany winian ergotamininy badany metodą chromatografii cienkowarstwowej nie wykazuje zanieczyszczeń ani produktów rozkładu.

Przesącz stanowiący ług macierzysty po oddzieleniu ergotamininy ogrzewa się do temp. 50°C. Do przesączu dodaje się 23 ml kwasu o-fosforowego o $d = 1,23$ i ogrzewa się go w temp. 70°C pod chłodnicą zwrotną w łaźni wodnej przez 30 minut a następnie dodaje się 20% gorącej wody destylowanej w stosunku do objętości roztworu i pozostawia do krystalizacji w temp. 0°C na przeciąg 24 godzin.

Gęstą drobnokrystaliczną masę oddziela się od ługu macierzystego na nuczcy i przemywa niewielką ilością etanolu 80°. Po wysuszeniu w temperaturze 30–40°C otrzymuje się około 190 gramów fosforanu ergokryptyny o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = -170^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie) zanieczyszczonego fosforanem ergotamininy w ilości około 10%.

Przykład II: 300 gramów surowych alkaloidów wyodrębnionych ze sporyszu ergotaminowo-ergokryptynowego rozpuszcza się na gorąco w 1500 ml metanolu i ogrzewa w temperaturze 70°C w łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Roztwór pozostawia się do krystalizacji na przeciąg 24 godzin w temperaturze 20°C. Gęsto drobnokrystaliczną masę oddziela się od ługu macierzystego na nuczcy i przemywa niewielką ilością metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej otrzymuje się około 140 gramów ergotamininy o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = +362^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie) zanieczyszczonej ergokryptyniną w ilości około 15%.

Dalej postępuje się jak w przykładzie I-ym i otrzymuje około 110 gramów winianu ergotamininy w postaci bezbarwnych rombów płytek o wzorze sumarycznym $(C_{33}H_{35}O_5N_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ i temp. topn. 180° z rozkładem oraz skręcalności właściwej wolnej zasady $(\alpha)_D^{20} = -150^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie). Otrzymany winian ergotamininy badany metodą chromatografii cienkowarstwowej nie wykazuje zanieczyszczeń ani produktów rozkładu.

Przesącz stanowiący ług macierzysty po oddzieleniu ergotamininy ogrzewa się do temp. 50°C. Do przesączu dodaje się 7,6 ml kwasu siarkowego o $d = 1,84$ i ogrzewa się go w temp. 50°C w łaźni wodnej przez 15 minut i pozostawia do krystalizacji na przeciąg 24 godzin w temp. 0°C.

Gęstą drobnokrystaliczną masę oddziela się od ługu macierzystego na nuczcy i przemywa niewielką ilością metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze 30–40°C otrzymuje się około 130 gramów siarczanu ergokryptyny o skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = -173^\circ$ ($c = 0,5$ w chloroformie) zanieczyszczonego siarczanem ergotamininy w ilości około 10%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób rozdziału ergotamininy od alkaloidów z grupy ergotoksyny z zespołu surowych alkaloidów sporyszu, **znamienny tym**, że surowe alkaloidy roz-

puszcza się w alkoholu i ogrzewa w temperaturze 70°C pod chłodnicą zwrotną przy czym wytrąca się ergotaminina powstała w wyniku izomeryzacji ergotaminy, po czym wytrącone kryształy ergotamininy odsącza się i poddaje w znany sposób izo-

meryzacji do ergotaminy, zaś z ługu macierzystego zawierającego alkaloidy z grupy ergotoksyny po zakwaszeniu i ogrzewaniu w temperaturze 50°C wykryształizowuje się sól ergokrystyny lub ergo-
5 kryptyny.