



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219423
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 G 3/00

(22) Přihlášeno 05 05 81
(21) (PV 3309-81)

(40) Zveřejněno

(45) Vydáno 15 08 85

(73)
Autor vynálezu

CVAK LADISLAV ing., ELIS TOMÁŠ ing., OPAVA, HEYBERGER ALEŠ ing.,
PROCHÁZKA JAROSLAV doc. ing. CSc., PRAHA, STUHLÍK JOSEF ing.,
HRABYNĚ, BOŘECKÝ MIROSLAV ing., ADAMEC JIŘÍ RNDr.,
KRAJÍČEK ALOIS PhMr., SPÁČIL JIŘÍ PhMr., OPAVA

(54) Způsob izolace lanatosidu C

1

Způsob izolace lanatosidu C ze souhrnu glykosidů náprstníku vlnatého získaného některým z o sobě známých postupů spočívající v tom, že se souhrn glykosidů podrobí protiproudému extrakčnímu dělení mezi dvěma rozpustidly, směsí chloroformu s dichlorethanem v poměru 1 : 1 až 1 : 2 hmotnostních dílů těžší fáze a vodným roztokem methanolu o složení 50 až 70 % objemových lehčí fáze, získaný roztok lanatosidu C a D ve vodném methanolu se protiproudě extrahuje chloroformem a získaný extrakt se po odpaření chloroformu překrystaluje.

2

Vynález se týká způsobu izolace lanatosidu C ze souhrnu glykosidů náprstníku vlnatého (*Digitalis lanata* EHRH). Pojmem „souhrn glykosidů“ je ve vynálezu označována směs digitálistových glykosidů a balastních látek, připravena o sobě známými postupy z drogy náprstníku vlnatého.

Známe postupy izolace digitálistových glykosidů se liší zejména způsobem odstranění balastních látek. Tak postupem podle Stolla [Stoll A., Renz J.: *Helv. Chim. Acta* **25**, 43 (1942)] se vodný roztok získaný extrakcí drogy vodným methanolem a odpařením methanolu extrahuje směsí chloroformu s nižším alifatickým alkoholem. Tím se převedou lanatosidy spolu s nepolárními balastními látkami do organické fáze, zatímco polární balastní látky zůstanou ve fázi vodné. Odpařením extraktu se získá souhrn, který je třeba zbavit nepolárních balastních látek.

To lze provést opakovaným vyluhováním etherem [Stoll A., Kreiss W.: *Helv. Chim. Acta* **16**, 1049 (1933)] nebo adsorpcí na aktivním uhlí [Čs. pat. 85 541; 142 413]. Výhodnější je odstranit nepolární balastní látky přímo z koncentráту glykosidů extrakcí tetrachlormethanem nebo etherem a z takto rafinovaného koncentráту glykosidů vyextrahovat lanatosidy [SU pat. 205 228], tajný čs. vynález č. 1439.

Naprostá většina známých postupů izolace lanatosidu C z rafinovaného souhrnu digitálistových glykosidů spočívá v získání isomorfně krystalující směsi lanatosidu A, B, C a D a jejím rozdělením roztřepáváním na lanatosidy A a B odcházející v méně polární fázi a lanatosidy C a D odcházející v polárnější fázi [polský pat. 46 839; DRP 634 034; DD pat. 21 576; 42 345; Uskert A.: *Liebigs Ann. Chem.* **633**, 199 (1960); Pitra J., Čekan Z.: *Collection Czech. Chem. Commun.* **28**, 2303 (1963)].

Nedostatkem všech modifikací výše uvedeného postupu je nízký výtěžek isomorfního krystalizátu lanatosidů. Nízká výtěžnost krystalizace je vyvolána přítomností sekundárních glykosidů, a to jak méně polárních než lanatosid C [Keiser: *Liebigs Ann. Chem.* **603**, 75 (1975)], tak polárnějších (desacetyl lanatosidy) a přítomností polárních balastních látek. Popsanou nevýhodu se snaží odstranit tajný čs. vynález č. 1439.

Tímto postupem se neizoluje isomorfní krystal lanatosidů, ale roztřepává se přímo souhrn glykosidů získaný rafinací zahustěného chloroform-butanolového roztoku toluenem.

Po roztřepávání se získá roztok lanatosidu C ve vodném methanolu, který obsahuje 10 až 20 % této látky v sušině a dále lanatosid D, desacetyl lanatosidy a polární balastní látky. Z tohoto roztoku vykristaluje po zahuštění lanatosid C společně s lanatosidem D. Výtěžek lanatosidu C bývá sice o 10 až 15 % vyšší, než výtěžek u postupů výše uvedených, ale přesto nepřesahuje 60

proc. z lanatosidu C obsaženého v původním koncentráту glykosidů.

Ke ztrátám dochází zvláště při izolaci krystalického lanatosidu C. Postup totiž z látek bránících krystalizaci odstraňuje pouze látky méně polární než lanatosid C (sekundární glykosidy a balastní látky). Polární balastní látky zůstávající ve vodné fázi po roztřepávání vytvářejí při zahušťování rosolovitou hmotu, z níž lanatosid C obtížně krystaluje a vyloučené krystaly se nese snadno separují. Vykrytalovaný lanatosid C obsahuje i lanatosid D, který se žádným z uvedených postupů nedá odstranit. K rozdělení těchto látek bylo navrženo protiproudé roztřepávání [SU pat. 141 987; DD pat. 21 526].

Roztřepávání ve výše uvedených postupech se vesměs uvažuje jako vsádková operace v míchaných nádobách a děličkách. Nevýhodou tohoto způsobu je značná pracnost a velké nároky na objem použitých zařízení [Ó. Keffe: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2452 (1949)].

Způsobem izolace lanatosidu C podle vynálezu se podařilo odstranit nedostatky dosud známých postupů.

Podstatou vynálezu je způsob izolace lanatosidu C ze souhrnu glykosidů náprstníku vlnatého, získaného o sobě známými postupy, zejména extrakcí drogy vodným methanolem, odpařením methanolu, rafinací vodného koncentráту etherem, extrakcí glykosidů do směsi chloroformu s nižším alifatickým alkoholem a odpařením rozpouštědla z extraktu. Tento kapalný souhrn obsahuje obvykle 5 až 15 % hm. lanatosidu C v sušině. Postupem podle vynálezu se kapalný souhrn glykosidů dávkuje do středu protiproudého extraktoru v němž se dělí mezi dvěma omezeně mísitelnými rozpustidly: směsí chloroformu s dichlorethanem (těžší fáze) a vodným roztokem methanolu (lehčí fáze). Získaný roztok lanatosidů C a D v lehčí fázi se dále podrobí protiproudé extrakci chloroformem, extrakt se zbaví chloroformu odpařením, zbytek se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se zahustí ke krystalizaci. Krystaly obsahující lanatosid C a část lanatosidu D z původní suroviny jsou produktem způsobu podle vynálezu. Obě protiproudé extrakce podle popsaného způsobu, zejména extrakční dělení lanatosidů A a B od lanatosidů C a D, se s výhodou provádějí za působení vibračního pohybu.

Oddělení lanatosidů C a D od lanatosidů A a B se provádí protiproudou kontinuální extrakcí, při které se směs lanatosidů obsažená v souhrnu glykosidů rozděluje mezi dvě směsná rozpustidla. Těžší fázi tvoří směs chloroformu a dichlorethanu o složení 1 : 1 až 1 : 2, lehčí fáze je vodný roztok methanolu o složení 50 až 70 objemových %, přičemž poměrem chloroformu a dichlorethanu se nastavuje polarita těžší

fáze v závislosti na kvalitě dávkovaného roztoku souhrnu glykosidů. Poměr objemových průtoků lehčí a těžší fáze je s výhodou v rozmezí 1 : 0,8 až 1 : 1,3, výhodné je rozptylovat lehčí fázi. Při protiproudém styku fází se lanatosidy A a B rozpouštějí přednostně v těžší fázi, lanatosidy C a D ve fázi lehčí.

Kontaktováním těžší fáze obsahující větší množství lanatosidů A a B a malý podíl lanatosidů C a D, s čerstvou lehčí fází se lanatosidy C a D z těžší fáze vymyjí do fáze lehčí a naopak kontaktováním lehčí fáze, obsahující kromě lanatosidů C a D malý podíl lanatosidů A a B, s čerstvou fází těžší se lehčí fáze zbaví lanatosidů A a B. Přitom k dokonalosti oddělení přispívá významně intenzivní styk fází dosahovaných pomocí vibračního pohybu.

Roztok lanatosidů C a D ve vodném methanolu, který se získá předchozím extrakčním dělením, se extrahuje protiproudě chloroformem. Rozptyluje se vodná fáze do chloroformu a poměr objemových průtoků vodné fáze a rozpustidla je s výhodou v rozmezí 2 : 1 až 4 : 1. Tím se oddělí větší část polárních balastních látek a lanatosidu D, které zůstanou ve vodné fázi. Chloroformový roztok obsahující 25 až 40 % hmot. lanatosidu C v sušině se odpaří, zbytek se rozpustí v methanolu a po zahuštění se získá konečný produkt v krystalické formě.

Způsob podle vynálezu má proti dosud známým způsobům tyto přednosti:

- 1) snížení ztrát lanatosidu C tím, že se krystalizace jako čistící operace používá pouze jednou, a to za podmínek, kdy je izolovaná látka již zbavena příměsí ztěžujících krystalizaci a izolaci krystalů
- 2) úspora energie na zahušťování
- 3) snadná kontinualizace většiny operací
- 4) částečné oddělení lanatosidu D

Příklad

Ze 7 tun drogy náprstníku vlnatého bylo připraveno známým postupem 98 kg souhrnu glykosidů, ve kterém je obsaženo 30 % butanolu a 70 % sušiny. V sušině je 10,5 % lanatosidu C a 0,6 % lanatosidu D. Souhrn glykosidů byl rozpuštěn ve 49 l těžké fáze (směs chloroform — dichlorethan 4 : 6 obj. dílů) a 49 l lehké fáze (60% vodný roztok methanolu) na roztok, který byl dávkován do extraktoru s vibrujícími patry. Vibrační extraktor o průměru 105 mm má délku účinné části 6 m. Nástřik v množství 5 l h⁻¹ se uvádí do středu kolony. Průtok lehké i těžké fáze je 60 l h⁻¹, rozptyluje se lehká fáze. Lehká fáze odcházející z extraktoru a obsahující 96 % lanatosidu C přítomného v nástřiku se na dalším vibračním extraktoru extrahuje chloroformem.

Průtok vodné fáze je 60 l h⁻¹, průtok chloroformu je 20 l h⁻¹. Chloroformový extrakt se na cirkulační odparce zahustí a přiváděním methanolu do odparky se převede do methanolvého roztoku, z něhož po přidání vody vykristaluje lanatosid C obsahující 3 % lanatosidu D.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob izolace lanatosidu C ze souhrnu glykosidů náprstníku vlnatého získaného některým z o sobě známých postupů vyznačený tím, že se souhrn glykosidů podrobí protiproudému extrakčnímu dělení mezi dvěma rozpustidly, směsí chloroformu s dichlorethanem v poměru 1 : 1 až 1 : 2 hmot-

nostních dílů těžší fáze a vodným roztokem methanolu o složení 50—70 % objemových lehčí fáze, získaný roztok lanatosidu C a D ve vodném methanolu se protiproudě extrahuje chloroformem a získaný extrakt se po odpaření chloroformu překrystaluje.