



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12o, 26/01

Zgłoszono: 03.04.1971 (P. 147358)

Pierwszeństwo _____

MKP C07c 173/02

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.02.1975

Twórcy wynalazku: Aleksander Ożarowski, Stefan Marcinkiewicz

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wyodrębniania alfa-acetylodigitoksyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania alfa-acetylodigitoksyny z mieszaniny izomerów alfa- i beta-acetylodigitoksyny otrzymanej według patentu nr 51585 przez izomeryzację beta-acetylodigitoksyny na tlenku glinowym i ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym.

Według patentu nr 51585 mieszaninę alfa-i beta-acetylodigitoksyny otrzymaną przez izomeryzację beta-acetylodigitoksyny na tlenku glinowym ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym, np. chloroformem, ekstrakt zagęszcza się i wyodrębnia się alfa-acetylodigitoksynę przez krystalizację, po czym zawartą w ługach pokrystalizacyjnych beta-acetylodigitoksynę poddaje się izomeryzacji w następnych cyklach produkcyjnych. Wydajność alfa-acetylodigitoksyny w tym sposobie w stosunku do ilości wziętej do izomeryzacji beta-acetylodigitoksyny wynosi około 44—50%, przy czym w ługach pokrystalizacyjnych pozostaje jeszcze około 40% izomeru beta oraz pewna ilość izomeru alfa,

Obecnie stwierdzono, że można łatwo i szybko dokonać całkowitego rozdzielania obu izomerów acetylodigitoksyny niemal za 100% wydajnością. Nowy sposób wyodrębniania alfa-acetylodigitoksyny z mieszaniny izomerów alfa i beta oparty jest na spostrzeżeniu, że beta-acetylodigitoksyna jest nierozpuszczalna w niektórych rozpuszczalnikach organicznych zawierających określoną ilość wody, takich jak 35—40% etanol, 35—45% metanol, 20—30% aceton i inne, w których to roztworach

2

alfa-acetylodigitoksyna jest dobrze rozpuszczalna.

Sposobem według wynalazku mieszaninę izomerów alfa- i beta-acetylodigitoksyny w postaci roztworu w rozpuszczalniku organicznym, takim jak chloroform lub mieszanina chloroformu z etanolem, otrzymaną według patentu nr 51585, osadza się na porowatym nośniku, takim jak sproszkowana celuloza, celit, talk lub ich mieszanina, nośnik suszy się w temperaturze nie wyższej niż 50°C i ekstrahuje się z niego najpierw alfa-acetylodigitoksynę za pomocą organicznego rozpuszczalnika zawierającego 20—50% wody, takiego jak metanol, etanol lub aceton, a następnie beta-acetylodigitoksynę za pomocą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, chloroform lub ich mieszaniny. Z ekstraktów otrzymuje się oba izomery znanym sposobem. Tak więc np. z ekstraktu zawierającego alfa-acetylodigitoksynę odparowuje się rozpuszczalnik, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nie wyższej niż 35°C, a wodną pozostałość ekstrahuje się chloroformem i odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czystą alfa-acetylodigitoksynę w postaci suchej pozostałości. Wydajność alfa-acetylodigitoksyny wynosi około 95% w stosunku do ilości alfa-acetylodigitoksyny zawartej w mieszaninie izomerów.

Sposób według wynalazku eliminuje konieczność pracochłonnego rozdzielania produktów izomeryzacji metodami opisanymi w patencie głównym nr

51585, umożliwiając równocześnie podwyższenie wydajności alfa-acetylodigitoksyny z około 70—80% do około 95%.

Przykład. 3 g mieszaniny zawierającej 60% alfa- i 40% beta-acetylodigitoksyny, otrzymanej po 20 godzinach izomeryzacji beta-acetylodigitoksyny na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinowym, rozpuszczono w 30 ml mieszaniny chloroformu i etanolu (1:). 60 g celulozy (Whatman CF 11) przemyto kolejno po 250 ml chloroformu, 37% etanolu, metanolu i acetonu i wysuszono w temperaturze 50—60°C. Do 15 g tak przygotowanej celulozy dodano 70 ml wody, wstrząsano kilkakrotnie i otrzymaną papkowatą masę wiano na kolumnę. Do pozostałych 45 g celulozy dodano roztwór izomerów alfa i beta, mieszano, starannie wysuszono w temperaturze około 30°C, dodano 200 ml wody, kilkakrotnie wstrząsnęto i tak otrzymaną papkę wiano do kolumny. Gdy ustał samoistny wyciek płynu eluowano alfa-izomer 37% etanolem do chwili gdy wyciekający z kolumny eluat nie dał negatywnej reakcji z odczynnikiem Keddego. W celu przyspieszenia elucji stosowano niewielkie podciśnienie. Z otrzymanego eluatu odparowano etanol w temperaturze 35°C pod zmniejszonym ciśnieniem, zaś wodną pozostałość ekstrahowano 5 razy po 100 ml chloroformu. Połączone wyciągi osuszono bezwodnym siarczanem sodowym, rozpuszczalnik

oddestylowano w temperaturze 35°C pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymano 1690 mg suchej pozostałości będącej chromatograficznie czystą alfa-acetylodigitoksyną, co odpowiada wydajności 94%. Pozostały na celulozie izomer beta eluowano 96% etanolem i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 1160 mg suchej pozostałości, co odpowiada wydajności 97%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania alfa-acetylodigitoksyny z mieszaniny izomerów alfa- i beta-acetylodigitoksyny otrzymanej według patentu nr 51585 przez izomeryzację beta-acetylodigitoksyny na tlenku glinowym i ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym, **znamienny tym**, że zawartą w ekstrakcie mieszaninę izomerów osadza się na porowatym nośniku, takim jak sproszkowana celuloza, celit, talk lub ich mieszanina, nośnik suszy się w temperaturze nie wyższej niż 50°C i ekstrahuje z niego najpierw alfa-acetylodigitoksynę za pomocą organicznego rozpuszczalnika zawierającego 20—50% wody, takiego jak etanol, metanol lub aceton, a następnie beta-acetylodigitoksynę za pomocą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, chloroform, lub ich mieszaniny, po czym z otrzymanych w ten sposób ekstraktów otrzymuje się w znany sposób oba izomery.