



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25. IX. 1964 (P 105 831)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15. XII. 1965

Kl. 30 h, 2/03

MKP A 61 k 27/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Bogusław Borkowski, Zdzisław Kowalewski, Wanda
Woźniak, Barbara Murawska

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wyodrębniania glikoeryzoliny z nasion pszonaka Perowskiego

1

Glikoeryzolina jest glikozydem występującym w pszonaku Perowskiego (*Erysimum perofskianum* Fisch et Mey). Stanowi ona związek eryzoliny z glikozą. Eryzolina jest izosiarkocyjanianem 4-metylosulfobutylovym o wzorze $\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_4\text{NCS}$. Sposoby wyodrębniania glikoeryzoliny bez jej rozkładu nie są znane (Kjaer, Acta Chem. Scan. 1954, 8, 295 oraz Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Wien 18, 122, 1960), zaś znany sposób przeróbki nasion wymienionej rośliny, prowadzi do uzyskania jedynie eryzoliny czyli aglikonu będącego produktem hydrolizy glikoeryzoliny. Literatura nie podaje nawet właściwości fizycznych glikoeryzoliny jak temperatura topnienia, skręcalność optyczna itp.

Znana jest przeróbka nasion pszonaka Perowskiego polegająca na zalaniu ich wodą, pozostawieniu do fermentacji oraz następnej destylacji. Wraz z parą wodną przechodzi eryzolina stanowiąca oleistą substancję będącą produktem hydrolizy glikoeryzoliny.

Okazało się, że jeżeli ziarna pszonaka Perowskiego dokładnie odtłuszczone ekstrahować bezwodnym polarnym rozpuszczalnikiem organicznym, można uzyskać roztwór glikoeryzoliny, z którego po zagęszczeniu glikozyd ten krystalizuje. Glikoeryzolina wyodrębniona w sposób według wynalazku po oczyszczeniu w roztworze wodnym węglem aktywnym oraz po przekrystalizowaniu z bezwodnego metanolu ma temperaturę topnie-

2

nia 170 — 172°, skręcalność optyczną w wodzie $(\alpha)_{\text{D}}^{21} = -19,6^\circ$ oraz jest łatwo rozpuszczalna w wodzie.

5 Znane jest działanie bakteriostatyczne pewnych organicznych izosiarkocyjanianów włącznie z eryzoliną. Obecnie otrzymanie glikoeryzoliny w stanie czystym pozwoliło na zbadanie działania tego glikozydu na różne rodzaje bakterii in vitro oraz
10 in vivo. Okazało się, że działanie bakteriostatyczne glikoeryzoliny jest bardzo silne i w przypadkach wielu rodzajów bakterii, przewyższa ono działanie niektórych znanych antybiotyków pochodzenia bakteryjnego lub grzybkowego, między innymi w
15 pewnych przypadkach przewyższa działanie penicyliny i streptomycyny. Ta właściwość glikoeryzoliny, jak również jej nietoksyczność i łatwo rozpuszczalność w wodzie, kwalifikują glikoeryzolinę do stosowania — jako lek.

20 Sposób wyodrębniania glikoeryzoliny z nasion pszonaka Perowskiego według wynalazku polega na odtłuszczeniu sproszkowanych nasion zwłaszcza eterem naftowym, pozostawieniu ich w cienkiej warstwie na powietrzu w celu usunięcia resztek rozpuszczalnika oraz na dalszej ekstrakcji
25 rozpuszczalnikiem organicznym polarnym, a zwłaszcza bezwodnym metanolem lub etanolem, jak również acetonem bądź octanem etylowym. Otrzymany wyciąg zagęszcza się przez odparowanie
30 nie większości rozpuszczalnika i pozostawia do

krystalizacji. Kryształy po oddzieleniu od ługu macierzystego przemycia się zimnym bezwodnym rozpuszczalnikiem, a następnie krystalizuje z bezwodnego metanolu lub etanolu. W przypadku otrzymania kryształów surowej glikoeryzolino-
o niedostatecznej czystości, przed dalszą krystalizacją, rozpuszcza się je w małej ilości wody, dodaje węglę aktywnego, podgrzewa i sączy. Z przesączu odparowuje się wodę pod obniżonym ciśnieniem, nie przekraczając 40°. Tak odbarwioną glikoeryzolinę przekrystalizowuje się jak wspomniano wyżej.

Aby zwiększyć wydajność glikoeryzolino-
się ługi macierzyste i popłuczki, odparowuje z nich rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza się w małej ilości wody i traktuje wodorotlenkiem ołowiu oraz roztworem octanu ołowiu. Wytrącony osad odsącza się, z przesączu wytrąca siarkowodorem jony ołowiu, po czym osad siarczków odsącza. Przesącz doprowadza się dodatkiem alkaliów do wartości $\text{pH}=7$, zagęszcza się do minimalnej objętości i wkrapla go podczas mieszania do bezwodnego metanolu, po czym pozostawia do krystalizacji. W ten sposób otrzymuje się dalszą ilość surowej glikoeryzolino-
którą oczyszcza się jak wspomniano wyżej, otrzymując produkt identyczny z poprzednio otrzymanym.

Okazało się również korzystne stosowanie adsorpcji na tlenku glinowym do oczyszczania roztworów glikoeryzolino-
np. ługów macierzystych otrzymanych jak wyżej. Roztwór oczyszczony przeprowadza się przez złożę tlenku glinowego lub miesza ze sproszkowanym tlenkiem glinowym w ilości wystarczającej do całkowitego związania glikoeryzolino-
Związaną na tlenku glinowym glikoeryzolinę eluuje się wodą destylowaną oraz 1%-owym roztworem siarczanu potasowego. Po odpędzeniu wody z eluatu, krystalizuje się glikoeryzolinę z bezwodnego alkoholu.

Przykład: 1 kg drobno sproszkowanych nasion Erysimum perofskianum Fisch et Mey od-
tłuszczone przez trzykrotne dodanie 2 kg eteru naftowego i wygotowanie pod chłodnicą zwrotną. Od-
tłuszczony surowiec pozostawiono w cienkiej warstwie na powietrzu w celu usunięcia resztek eteru. Następnie dwukrotnie wygotowano go w absolutnym etanolu pod chłodnicą zwrotną, stosując za każdym razem 5 kg etanolu. Po odsączeniu i przemyciu substancji absolutnym etanolem, wyciągi etanolowe zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 3 l i pozostawiono na przeciąg 10 dni. Wykrystalizowała surowa glikoeryzolina. Kryształy po odsączeniu i przemyciu małą ilością zimnego absolutnego alkoholu rozpuszczono w 20 ml wody, dodano 0,5 g węgla aktyw-

nego, ogrzano do wrzenia, a po odsączeniu węgla odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, nie przekraczając temperatury 40°. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z bezwodnego metanolu. Otrzymano czystą glikoeryzolinę o temperaturze topnienia 170—172°.

Alkoholowe ługi macierzyste i popłuczki oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji syropu, rozcieńczono 50-krotną ilością wody i wytrząsano ze świeżo wytrąconym wodorotlenkiem ołowiu oraz dodano 10 ml 10%-owego octanu ołowiu. Po odstaniu przesączono, z przesączu wytrącono ołów siarkowodorem oraz ponownie przesączono. Przesącz doprowadzono wodorotlenkiem potasowym do wartości $\text{pH}=7$ i zagęszczono nie przekraczając 40°C do minimalnej objętości, po czym wkrapiono do 300 mililitrów bezwodnego metanolu i pozostawiono do krystalizacji na przeciąg 10 dni. Otrzymano dalszą ilość surowej glikoeryzolino-
która po oczyszczeniu jak wyżej i przekrystalizowaniu wykazała tę samą temperaturę topnienia. Łącznie otrzymano 1,3 g czystej glikoeryzolino-
czyli 0,13% w stosunku do masy użytych nasion.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wyodrębniania glikoeryzolino-
pszonaka Perowskiego, **znamienny tym**, że nasiona sproszkowane i odtłuszczone, zwłaszcza eterem naftowym, poddaje się ekstrakcji bezwodnym polarnym rozpuszczalnikiem organicznym, jak absolutny etanol, aceton lub octan etylu, a po zagęszczeniu ekstraktu przez odparowanie rozpuszczalnika pozostawia się stężony ekstrakt do krystalizacji surowej glikoeryzolino-
którą następnie przekrystalizowuje się z bezwodnego metanolu lub etanolu, ewentualnie po uprzednim oczyszczeniu roztworu wodnego glikoeryzolino-
węglem aktywnym i odparowaniu wody lub po uprzednim oczyszczeniu roztworu wodnego lub alkoholowego glikoeryzolino-
na tlenku glinowym, wymyciu glikoeryzolino-
wodą i 1%-owym roztworem siarczanu potasowego oraz odpędzeniu wody.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ługi pokrystaliczne i popłuczyny po zagęszczeniu i rozcieńczeniu wodą traktuje się wodorotlenkiem ołowiu i/lub solami ołowiu, odsącza osad z roztworu wodnego zawierającego glikoeryzolinę, wytrąca siarkowodorem ołów, odsącza, po czym roztwór zatęża, wytrąca glikoeryzolinę alkoholem, którą następnie oczyszcza węglem aktywnym lub tlenkiem glinowym i krystalizuje z bezwodnego alkoholu.