

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

77938

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,11/01

Zgłoszono: 31.07.1971 (P. 149 790)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 43/20

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.04.1975

Twórcy wynalazku: Lesław Wichliński, Janusz Trzebiński, Zdzisław Skibiński
Uprawniony z patentu tymczasowego: Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy
„Filofarm”, Bydgoszcz (Polska)

Sposób wydzielania 9,10-dwuhydroergokrystyny z zespołu uwodornionych alkaloidów sporyszu grupy ergotoksyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wydzielania 9,10-dwuhydroergokrystyny z zespołu uwodornionych alkaloidów sporyszu ergotoksyny zwłaszcza dla celów farmaceutycznych.

Zespół alkaloidów sporyszu grupy ergotoksyny składa się z trzech alkaloidów: ergokrystyny, ergokryptyny i ergokorniny. Wszystkie trzy alkaloidy jak i ich uwodornione pochodne mają zbliżoną budowę chemiczną oraz charakteryzują się podobnymi własnościami. Dla celów farmaceutycznych największą wartość posiada dwuhydroergokrystyna, wobec czego zachodzi często potrzeba oddzielenia jej od pozostałych dwóch alkaloidów grupy ergotoksyny.

Dotychczas znany sposób polega na wytworzeniu soli zespołu naturalnych alkaloidów sporyszu grupy ergotoksyny z kwasem dwu-p-toluilo-1-winowym i rozdzieleniu poszczególnych soli na drodze krystalizacji frakcjonowanej. (Stoll A., Hofmann A., Helv. Chim. Acta 26,1570,1943).

Otrzymaną ergokrystynę poddaje się następnie procesowi uwodornienia.

Sposób ten jest kłopotliwy ze względu na konieczność syntetyzowania kwasu dwu-p-toluilo-1-winowego oraz trudny rozdział ergokryptyny od ergokrystyny, wymagający wielokrotnego frakcjonowania.

Sposób według wynalazku usuwa wspomniane niedogodności i umożliwia izolację dwuhydroergokrystyny z zespołu dwuhydroergotoksyny. Opiera się on na stwierdzeniu, że dwuhydroergokrystyna, w odróżnieniu od dwuhydroergokryptyny i dwuhydroergokorniny, wykazuje zdolność tworzenia z uwodnionym acetonem związku addycyjnego o wzorze sumarycznym



Związek ten, bardzo trudno rozpuszczalny w 90% roztworze acetonu, wypada w postaci wyraźnie uformowanych kryształów.

Sposób według wynalazku polega na rozpuszczeniu na ciepło surowych uwodornionych alkaloidów grupy ergotoksyny w acetonie, do którego dodano 10% wody (V)V. Po odstawieniu roztworu wypadają kryształy związku addycyjnego dwuhydroergokrystyny z acetonem.

Ponieważ kryształy okładują pewne ilości alkaloidów towarzyszących, operację tę należy powtórzyć jeszcze raz. W tym celu usuwa się ze związku aceton i wodę przez ogrzewanie go w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Bezpostaciową dwuhydroergokrystynę rozpuszcza się powtórnie na ciepło w 90% roztworze acetonu i pozostawia w temperaturze 0°C. Wypadające kryształy związku addycyjnego dwuhydroergokrystyny z acetonem posiadają już wystarczającą czystość dla celów farmaceutycznych.

P r z y k ł a d: 100 g uwodornionych alkaloidów z grupy ergotoksyny, nie zawierających domieszki dwuhydroergotaminy, rozpuszcza się w temperaturze 60°C w mieszaninie 900 ml acetonu i 100 ml wody. Roztwór chłodzi się początkowo w temperaturze pokojowej a następnie odstawia do chłodni o temp. 0°C. Po 12 godzinach kryształy oddziela się od ługu macierzystego na nuczy i przemywa roztworem acetonu z wodą (9 : 1 v/v) o temp. 0°C. Kryształy suszy się początkowo w temperaturze pokojowej a następnie w suszarce próżniowej, stosując temperaturę 60°C i próżnię 0,7 atmosfery przez 12 godzin.

Uwolnioną od acetonu i wody bezpostaciową dwuhydroergokrystynę rozpuszcza się ponownie w dziesięciokrotnej ilości mieszaniny acetonu z wodą (9 : 1 v/v) i podobnie jak poprzednio wychładza przez 12 godzin w temp. 0°C. Kryształy oddziela się od ługu macierzystego na nuczy, przemywa wychłodzonym uwodnionym acetonem i suszy w temperaturze pokojowej.

Otrzymuje się zależnie od początkowej zawartości dwuhydroergokrystyny w zespole 20–60 g związku addycyjnego dwuhydroergokrystyny z acetonem o wzorze sumarycznym $C_{35}H_{41}O_5N_5 \times 2(CH_3COCH_3) \times 2H_2O$, temp. topnienia 225° z rozkładem i skręcalności właściwej $(\alpha)_D^{20} = 56^\circ$ $C = 0,5$ w pirydynie).

Otrzymana dwuhydroergokrystyna badana metodą chromatografii nie wykazuje obecności innych alkaloidów ani produktów rozkładu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wydzielania dwuhydroergokrystyny z zespołu uwodornionych alkaloidów sporyszu grupy ergotoksyny, znamienny tym, że 1 część surowej dwuhydroergotoksyny rozpuszcza się w temp. 60°C w 10 częściach mieszaniny stanowiącej 9 części acetonu i 1 część wody, stopniowo wychładza, po czym wytrącony krystaliczny związek addycyjny dwuhydroergokrystyny z acetonem wyodrębnia się w znany sposób.