

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 104253

Patent dodatkowy
do patentu nr 97579

Zgłoszono: 31.12.76 (P. 195073)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1979

Int. Cl.² **A61K 31/46**
C07D 519/02

Twórcy wynalazku: Leon Jusiak, Edward Soczewiński, Jerzy Lutomski,
Wanda Dębska, Tadeusz Żaba

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Lublin (Polska)

Sposób otrzymywania mieszaniny alkaloidów z surowców roślinnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania mieszaniny alkaloidów z surowców roślinnych, będący udoskonaleniem procesu stanowiącego przedmiot patentu nr 97579.

Mieszaninę alkaloidów z surowców roślinnych według patentu nr 97579 otrzymuje się przez ekstrakcję surowca roślinnego wodnymi roztworami kwasów organicznych i reekstrakcję alkaloidów z otrzymanej fazy wodnej rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą zawierającymi ciekłe wymiennicze jonowe, które tworzą z alkaloidami pary jonowe lub bardziej złożone addukty o charakterze kompleksów. Uzyskane w ten sposób wyciągi w rozpuszczalnikach organicznych reekstrahuje się wodnymi roztworami kwasów mineralnych, których rodzaj i stężenie uwarunkowane są rodzajem i właściwościami alkaloidów występujących w danym surowcu roślinnym.

Obecnie stwierdzono, że sposób według patentu głównego, polegający w części końcowej na wydzieleniu do fazy wodnej soli alkaloidowych z roztworu organicznego jonitu, można znacznie uprościć przez zastosowanie sposobu według wynalazku polegającego na eliminacji z roztworu do fazy wodnej odpowiednio dobranych jonitów, a pozostawieniu w rozpuszczalniku organicznym alkaloidów.

Eliminację wymiennicza jonowego według wynalazku osiąga się przez wytrząsanie roztworu zawierającego wyciąg alkaloidowy, oraz ciekłe wymiennicze jonowe w rozpuszczalnikach organicznych z

2

wodnym roztworem alkalicznym, korzystnie z amoniakiem lub z wodorotlenkami albo węglanami litowców. Rodzaj substancji alkalicznej uzależniony jest od alkaloidów fenolowych, w obecności których może być stosowany wyłącznie amoniak.

Jako ciekłe wymiennicze jonowe rozpuszczalne w fazie organicznej w sposobie według wynalazku, stosuje się korzystnie kwas salicylowy względnie orto-pochodne kwasu benzoowego na przykład kwas orto-chlorobenzoowy, orto-nitrobenzoowy i im podobne.

Jak stwierdzono, podział par jonowych utworzonych z alkaloidów i wymienionych kwasów, na korzyść fazy organicznej jest wymuszony przez niepolarny fragment stosowanego kwasu organicznego i zachodzi z kwaśnej fazy wodnej. Przy wzroście pH fazy wodnej, para jonowa zostaje rozłożona, kwas stosowany jako przeciwwjon przechodzi do fazy wodnej, a w fazie organicznej pozostaje tylko wyciąg alkaloidowy, który wyodrębnia się przez oddestylowanie lub odparowanie rozpuszczalnika organicznego.

Według wynalazku, roztwór zawierający wyciąg alkaloidowy w rozpuszczalniku organicznym najlepiej w chloroformie z udziałem kwasu salicylowego jako wymiennicza jonowego wytrząsa się z roztworem wodnym amoniaku do uzyskania wartości od 7,0 do 8,0 pH fazy wodnej, następnie fazy oddziela się, a fazę chloroformową po przesączeniu odparowuje.

wuje się otrzymując suchy czysty wyciąg alkaloidowy.

Jako rozpuszczalniki organiczne, nadaje się zwłaszcza chloroform, oraz chlorowcopochodne alifatyczne z klasy A czyli rozpuszczalniki protonodonorowe.

Sposób według wynalazku jest szczególnie przydatny do ekstrakcji alkaloidów niehydrofilnych i nie będących silnymi zasadami, czyli do alkaloidów, których stałe dysocjacji (pK_A) nie przekraczają wartości 8,2—8,5.

Opisana metoda nadaje się szczególnie dobrze do otrzymywania mieszaniny alkaloidowej z liści boldo (*Peumus Boldus*) stosowanej do produkcji leku pod nazwą Boldaloin, oraz do otrzymywania wyciągu alkaloidowego z ziela siwca żółtego (*Glaucium Flavum*) potrzebnego do produkcji leku pod nazwą Raphalamid.

Przykład. 1 część wagową (100 g) rozdrobnionych liści boldo zawierających około 0,25% zespołu alkaloidowego maceruje się 4 cz. (400 cm³) 0,1 molowego roztworu kwasu cytrynowego w ciągu 24 godzin, a następnie wyczerpuje się w ekstraktorze obiegowym. Otrzymany przesączony wodny wyciąg doprowadza się do pH około 2,5—2,7 roztworem NaOH i zawarte w nim alkaloidy ekstrahuje się nasyconym roztworem kwasu salicylowego w chloroformie. Stosunek fazy chloroformowej do wodnej jak 1:10. Wyciąg chloroformowy wytrząsa się z rozcieńczonym roztworem amoniaku, tak aby pH fazy wodnej nie przekroczyło wartości 7,0—8,0. Kwas salicylowy przejdzie do fazy wodnej, a po odparowaniu chloroformu pozostanie czysty suchy

wyciąg alkaloidowy w ilości 0,22 g, co stanowi około 88% wydajności.

Kwas salicylowy można odzyskać z fazy wodnej przez zakwaszenie kwasem nieorganicznym i odsączenie na zimno wytrąconego kwasu salicylowego.

Zastrzeżenia patentowe

- 10 1. Sposób otrzymywania mieszaniny alkaloidów z surowców roślinnych przez ekstrakcję surowca roślinnego wodnymi roztworami kwasów organicznych i reekstrakcję alkaloidów z otrzymanej fazy wodnej rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą zawierającymi ciekłe wymiennicze jonowe rozpuszczalne w fazie organicznej według patentu głównego nr 97579, **znamienny tym**, że roztwór zawierający wyciąg alkaloidowy w rozpuszczalniku organicznym z udziałem ciekłego wymiennicza jonowego wytrząsa się z wodnym roztworem alkalicznym, korzystnie amoniakiem, albo węglanem lub wodorotlenkiem litowców, do uzyskania wartości 7,0—8,0 pH fazy wodnej, po czym z fazy organicznej przez odparowanie wydziela się czysty wyciąg alkaloidowy.
- 15 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ciekłe wymiennicze jonowe rozpuszczalne w fazie organicznej stosuje się korzystnie kwas salicylowy lub orto pochodne kwasu benzoowego.
- 20 3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się korzystnie chloroform lub chlorowcopochodne alifatyczne o charakterze protonodonorowym.
- 25
- 30