

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67734

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 30h,2/03

Zgłoszono: 29.XII.1969 (P 137 827)

Pierwszeństwo:

MKP A61k 27/14

Opublikowano: 16.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Piotr Żurawski, Marian Bryl, Jerzy Lutomski, Piotr Gorecki

Właściciel patentu: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania mieszaniny kwasów aristolochiowych z rośliny *Aristolochia clematitis* L

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania mieszaniny kwasów aristolochiowych, z których jeden nazywany w dalszym ciągu kwasem I stanowi pod względem chemicznym kwas 3,4-metylenodwuoksy-8-metoksy-10-nitrofenantrenokarboksylowy-1, podczas gdy kwas drugi, oznaczany w dalszym ciągu jako kwas II różni się od pierwszego brakiem grupy metoksylowej przy węglu ósmym pierścienia fenantrenowego. Sposób według wynalazku oparty jest na otrzymywaniu mieszaniny wymienionych kwasów z korzeni i innych części rośliny *Aristolochia clematitis* L. (Kokornak powojnikowy). Kwasy te są cennymi lekami wzmagającymi siły obronne organizmu przeciw bakteriom przez zwiększenie fagocytozy.

Znane są z publikacji naukowych metody ekstrakcji kwasów aristolochiowych, polegające na zastosowaniu etanolu lub słabo alkalicznych roztworów wodnych, a także chlorku metylenu z dodatkiem kwasu mrówkowego, jako źródła zakwaszającego. Wszystkie te sposoby związane są z poważnymi wadami, a mianowicie wyciąg etanolowy zawiera znaczne ilości ciał balastowych, co w bardzo dużym stopniu utrudnia uzyskanie obu kwasów w czystej postaci, natomiast ekstrakcja alkaliczna charakteryzuje się bardzo niską wydajnością. Stwierdzono między innymi, że spośród użytych do ekstrakcji związków, jak wodorotlenek sodowy, węglan sodowy, kwaśny węglan sodowy, roztwór amoniaku, najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu 0,5% kwaśnego węglanu sodowego, jednakże nawet wtedy wydajności były niskie i nie przekraczały 0,10% surowych, silnie zanie-

2

czyszczonych kwasów w przeliczeniu na surowiec roślinny.

Sposób polegający na ekstrakcji chlorkiem metylenu przy użyciu kwasu mrówkowego lub 0,5% wodnego roztworu kwasu siarkowego, jako środka zakwaszającego, zapewnia wprawdzie dość dobre wydajności i stosunkowo czysty produkt surowy, jednakże i on posiada ujemne strony. Bardzo niska temperatura wrzenia chlorku metylenu, wynosząca 40,2°C powoduje znaczne straty rozpuszczalnika, co rzutuje niekorzystnie na wyniki ekonomiczne tego sposobu ekstrakcji.

W opisie patentowym NRF nr 1 186 980 zastosowano ekstrakcję surowca roślinnego chloroformem w temperaturze pokojowej lub wrzenia, omijając stosowaną w przypadku ekstrakcji etanolem operację odfuszczenia surowca eterem naftowym, jednakże uzyskane wydajności są również niskie i wynoszą około 0,15% surowych kwasów dla ekstrakcji w temperaturze pokojowej i około 0,20% dla ekstrakcji w temperaturze wrzenia. Poza tym przy użyciu chloroformu względnie chlorku metylenu, jako środka ekstrahującego uzyskuje się wyciągi bardzo ciemne i zanieczyszczone, które przy wycłócaniu z roztworami kwaśnego węglanu sodowego, wodorotlenku sodowego i podobnymi związkami tworzą trwałe emulsje utrudniające, a nawet uniemożliwiające prowadzenie dalszego procesu technologicznego. Zarówno przy użyciu chloroformu, jak i chlorku etylenu poważna część ciemnozabarwionych substancji balastowych przechodzi do alkalicznego roztworu w czasie przeprowadzania kwasów aristolochiowych w sole sodo-

we, co w poważnym stopniu wpływa niekorzystnie na czystość surowych kwasów aristolochiowych uzyskanych po zakwaszeniu.

Według wynalazku wysuszony w temperaturze 50°C i zmielony (wielkość cząstek 1—3 mm) korzeń lub inna część rośliny *Aristolochia clematitis* L. poddaje się w ciągu 20 godzin maceracji 0,5% wagowo etanolem w roztworze kwasu siarkowego, po czym macerat ekstrahuje się trzykrotnie trójchloroetylenem, stosując za każdym razem pięciokrotną wagowo ilość rozpuszczalnika w stosunku do suchego surowca. Połączone wyciągi trójchloroetylenowe ekstrahuje się dwukrotnie 4% wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu, stosując za każdym razem pięciokrotną wagowo ilość tego roztworu w stosunku do suchego surowca. Z roztworu soli sodowych kwasów aristolochiowych wytrąca się rozcieńczonym kwasem siarkowym surowe kwasy aristolochiowe, które krystalizuje się w znany sposób z mieszaniny etanolu i dwumetyloformamidu w stosunku wagowym 7:1, otrzymując mieszaninę krystalicznych kwasów aristolochiowych I i II w stosunku 7:3, w postaci żółtych igieł.

Sposób według wynalazku przez zastosowanie maceracji etanolem w roztworze kwasu siarkowego, zamiast powszechnie stosowanym roztworem wodnym tego kwasu oraz przez użycie do ekstrakcji trójchloroetylenu pozwala na uzyskanie jasnych wyciągów, ubogich w substancje balastowe i nie tworzących emulsji z czynnikami alkalicznymi w czasie przeprowadzania kwasów aristolochiowych w sole sodowe, przy czym substancje balastowe, obecne w nieznacznych tylko ilościach, nie przechodzą do wodnego roztworu soli sodowych kwasów aristolochiowych. Wydajność surowych kwasów aristolochiowych wynosi 0,6—0,7%, a kwasów wykrytalizowanych 0,3—0,4%.

Poza tym omawiany sposób nie wymaga skomplikowanych urządzeń technicznych i nie zużywa energii cieplnej, a osiągnięte wydajności są znacznie wyższe od dotychczas uzyskiwanych.

Istotę wynalazku bliżej wyjaśnia, nie ograniczając jego zakresu, następujący przykład.

Przykład. 10 kg drobno zmielonego korzenia *Aristolochia clematitis* L. maceruje się 0,5% etanolem w roztworze kwasu siarkowego w ilości około 10 kg w ciągu 20 godzin, po czym ekstrahuje się trzykrotnie po 50 kg trójchloroetylenem w temperaturze pokojowej. Połączone wyciągi trójchloroetylenowe

ekstrahuje się z kolei dwukrotnie po 50 kg 4% roztworem kwaśnego węglanu sodu uzyskując w ten sposób wodny roztwór soli sodowych kwasów aristolochiowych. Do roztworu dodaje się 21 l 10% roztworu kwasu siarkowego, a następnie 0,5% roztworem kwasu siarkowego doprowadza roztwór do wartości pH = 2—3. Surowe kwasy odsącza się, suszy w temperaturze do 100°C, a następnie wykrystalizowuje się z mieszaniny etanol: dwumetyloformamid w stosunku 7:1. Otrzymuje się kwasy aristolochiowe I i II w postaci żółtych igieł o temperaturze topnienia od 270—275°C. Wydajność surowych kwasów wynosi 65 g, natomiast czystych kwasów 40 g.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania mieszaniny kwasów aristolochiowych z rośliny *Aristolochia clematitis* L, zawierającej kwas 3,4-metylenodwuoksy-8-metoksy-10-nitrofenantrenokarboksylowy-1 (kwas I) i kwas 3,4-metylenodwuoksy-10-nitrofenantrenokarboksylowy-1 (kwas II) przez ekstrakcję chlorowanymi węglowodorami, **znamienny tym**, że wysuszony w temperaturze 50°C i zmielony do wielkości cząstek 1—3 mm korzeń lub inną część rośliny poddaje się maceracji 0,5% wagowo etanolem w roztworze kwasu siarkowego, po czym macerat ekstrahuje się trzykrotnie trójchloroetylenem, stosując za każdym razem pięciokrotną wagowo ilość rozpuszczalnika w stosunku do suchego surowca, następnie połączone wyciągi trójchloroetylenowe ekstrahuje się dwukrotnie 4% wagowo wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu, stosując za każdym razem pięciokrotną wagowo ilość tego roztworu w stosunku do suchego surowca, po czym z roztworu soli sodowych kwasów wytrąca się rozcieńczonym kwasem siarkowym surowe kwasy aristolochiowe, które krystalizuje się w znany sposób z mieszaniny etanolu i dwumetyloformamidu w stosunku objętościowym 7:1, otrzymując mieszaninę krystalicznych kwasów aristolochiowych I i II w stosunku wagowym 7:3, w postaci żółtych igieł.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surowiec przed ekstrakcją maceruje się w ciągu 20 godzin, przy czym stosuje się 0,5% etanolem w roztworze kwasu siarkowego w stosunku 1:1 do ilości suchego surowca.