

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



OPIS PATENTOWY

51585

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.VII.1964 (P 105 110)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.III.1971

Kl. 12 o, 26/01

MPK 607 f

UKD

607c, 173/02
M

Współtwórcy wynalazku: Stefan Marcinkiewicz, Aleksander Ożarowski

Właściciel patentu: Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Kutno
(Polska)

Sposób wytwarzania α -acetyldigitoksyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -acetyldigitoksyny na drodze izomeryzacji β -acetyldigitoksyny.

Znany sposób izomeryzacji β -acetyldigitoksyny w celu przeprowadzenia jej w α -acetyldigitoksynę polega na ogrzewaniu jej roztworów w polarnych rozpuszczalnikach organicznych, zwłaszcza na gotowania roztworu metanolowego (Stoll i Kreis Helv. Chim. Acta 35, 1318, 1952 oraz opisy patentowe NRF nr 925.047 i brytyjski nr 30.514). Przy ogrzewaniu część substratu ulega izomeryzacji. α -acetyldigitoksynę wydziela się przez krystalizację. Powtarzając na przemian kilkakrotnie izomeryzację i krystalizację, można dojść do wydajności 60%. Wyższa wydajność jest trudna do osiągnięcia, ponieważ podczas ogrzewania zachodzą reakcje uboczne, a zwłaszcza powstaje digitoksyna, która utrudnia krystalizację α -acetyldigitoksyny.

Sposób według wynalazku polega na przeprowadzeniu izomeryzacji β -acetyldigitoksyny w stanie zaadsorbowanym. Stwierdzono, że β -acetyldigitoksyna zaadsorbowana przez adsorbenty z roztworu w organicznym rozpuszczalniku niepolarnym ulega izomeryzacji osiągając stan równowagi, w którym stosunek ilościowy izomeru α do izomeru β wynosi około 3:2. Izomeryzacja zachodzi zarówno w temperaturach bliskich 0°, jak i w temperaturze pokojowej i wyższej, na przykład do 40°, bez najmniejszych strat acetyldigitoksyny.

W temperaturze pokojowej osiągnięcie stanu równowagi wymaga około 20 godzin, w wyższej temperaturze zachodzi szybciej. Jako adsorbenty stosowano różne gatunki tlenku glinowego oraz węglan cynku, otrzymując doskonałe wyniki mimo różnego charakteru tych adsorbentów. Wobec czego można się spodziewać, że również wiele innych znanych adsorbentów może znaleźć zastosowanie w przeprowadzaniu sposobu według wynalazku.

Według wynalazku β -acetyldigitoksynę rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie niepolarnym, np. chloroformie i poddaje adsorpcji na dowolnym adsorbencie, zwłaszcza na aktywnym tlenku glinowym, stosując dostateczną ilość adsorbentu do całkowitego pochłonięcia β -acetyldigitoksyny z roztworu.

Ze względu na to, że nawet pozornie jednakowy adsorbent, jak aktywny tlenek glinowy, może mieć różną chłonność w poszczególnych partiach produkcyjnych, okazało się pożądane oznaczanie doświadczalne we wstępnej próbie, jaką ilość adsorbentu należy użyć do całkowitego pochłonięcia danej ilości β -acetyldigitoksyny.

Adsorbent może stanowić stałe złoże lub może być mieszany z roztworem. β -acetyldigitoksynę pozostawia się w stanie zaadsorbowanym do osiągnięcia równowagi między izomerami β i α , a następnie eluuje się z adsorbentu rozpuszczalnikiem organicznym, najlepiej chloroformem. Eluat zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem w tempera-

3

turze nie przekraczającej 40°, po czym dodaje benzen lub eter, pozostawia się do krystalizacji α -acetylodigitoksyny.

Krystaliczną α -acetylodigitoksynę odsąca się, a ług macierzysty zawierający β -acetylodigitoksynę, wykorzystuje się w następnym cyklu izomeryzacji na tym samym adsorbencie. Brak produktów ubocznych oraz wykorzystanie odpadowej β -acetylodigitoksyny w następnych cyklach umożliwiają osiągnięcie wydajności bliskiej 100%.

Przykład I. 10 g β -acetylodigitoksyny rozpuszczono w 500 ml chloroformu i dodano 1500 ml eteru. Roztwór wprowadzono na kolumnę wypełnioną 250 g tlenku glinowego. Po wypłynięciu nadmiaru rozpuszczalnika z kolumny, pozostawiono ją wraz z zaadsorbowanym glikozydem na jeden dzień, po czym eluowano chloroformem. Eluat zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem nie przekraczając temperatury 40°C do objętości 500 ml, następnie dodano 1500 ml eteru i pozostawiono do krystalizacji.

Otrzymane kryształy α -acetylodigitoksyny odsączono, zaś do ługów dodano ilość β -acetylodigitoksyny odpowiadającej ilości wykrystalizowanej formy α . Roztwór ten wprowadzono ponownie na tę samą kolumnę do następnej izomeryzacji. Powtarzając cykle izomeryzacji na tej samej kolumnie, otrzymano każdorazowo w eluacie około 9,8 g acetylodigitoksyny zawierającej 5,88 g formy α oraz 3,92 g formy β .

Przykład II. 50 g β -acetylodigitoksyny rozpuszczono w 2,5 litra chloroformu, dodano 7,5 litra benzenu i wiano do reaktora, w którym uprzednio umieszczono 1250 g tlenku glinowego. Po 20-godzinnym powolnym mieszaniu zawiesiny, spuszczo ją do wirówki. Otrzymaną mokłą masę tlenku

4

glinowego przeniesiono do reaktora i ekstrahowano chloroformem, powtarzając tę czynność aż do zupełnego usunięcia glikozydów.

Połączone ekstrakty chloroformowe zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nie przekraczającej 40°C, do objętości około 2,5 l. Następnie dodano 7,5 litra benzenu i pozostawiono do krystalizacji. Wydzielone kryształy α -acetylodigitoksyny odsączono, zaś do ługów macierzystych dodano ilość β -acetylodigitoksyny odpowiadającej ilości otrzymanej formy α . Dalej postępowano jak wyżej z wynikiem jak w przykładzie I.

Przykład III. 1 g β -acetylodigitoksyny rozpuszczono w 50 ml chloroformu i dodano 150 ml benzenu. Roztwór wprowadzono na kolumnę wypełnioną 300 g węglanu cynku zmieszanego ze 100 g celitu. Po 20 godzinach kolumnę eluowano chloroformem, a eluat traktowano jak w przykładzie I. Produkt izomeryzacji zawierał 0,6 g α -acetylodigitoksyny i 0,4 g β -acetylodigitoksyny.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania α -acetylodigitoksyny przez izomeryzację β -acetylodigitoksyny, **znamienny tym**, że β -acetylodigitoksynę rozpuszczoną w rozpuszczalniku organicznym poddaje się adsorpcji na adsorbencie, korzystnie na tlenku glinowym wziętym w ilości wystarczającej do całkowitego zaadsorbowania i pozostawia w stanie adsorbowanym do osiągnięcia stanu równowagi między izomerami β i α , następnie ekstrahuje się adsorbent rozpuszczalnikiem organicznym, najlepiej chloroformem, ekstrakt zagęszcza i wyodrębnia α -acetylodigitoksynę przez krystalizację, a zawartą w ługach pokrystalizacyjnych β -acetylodigitoksynę poddaje się izomeryzacji w następnych cyklach produkcyjnych.