



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46239

Kl. 12 o, 25/01
Kl. internat. C 07 c

Instytut Farmaceutyczny *)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania acetyldigitoksyny

Patent trwa od dnia 12 maja 1961 r.

Digitoksyna i acetyldigitoksyna znane są jako leki nasercowe, przy czym acetyldigitoksyna w porównaniu z digitoksyną odznacza się lepszą tolerancją, nieco mniejszym stopniem kumulacji i nieco szybszym wydalaniem z organizmu. Dlatego znalazła znacznie szersze zastosowanie w leczeniu chronicznych chorób serca niż digitoksyna.

Otrzymywanie digitoksyny z różnych gatunków naparstnic, głównie z *Digitalis purpurea*, jest znane i nie przedstawia zbyt wielkich trudności. Natomiast otrzymywanie acetyldigitoksyny, polegające na enzymatycznej hydrolizie lanatozydu A, który izoluje się z liści *Digitalis lanata*, jest trudne i skomplikowane oraz bardzo kosztowne. Nieznane są sposoby wytwarzania acetyldigitoksyny przez acetylowanie digitoksyny. Opisany jest jedynie sposób

acetylowania digitoksyny (Chem. Abstr. 1957, 51, 1847 2), który prowadzi do tworzenia mieszanin pochodnych acetylowych, zwłaszcza zawierających przede wszystkim czteroacetyldigitoksynę. Fakt ten tłumaczy się tym, że digitoksyna posiada przy węglu 3 pierścienia steroidowego łańcuch cukrowy złożony z trzech cząsteczek digitoksyny, posiadający zdolne do reakcji grupy OH.

Wynalazek polega na sposobie acetylowania digitoksyny, przy czym praktycznie biorąc powstaje tylko monoacetyldigitoksyna, posiadająca grupę acetylową w ostatnim członie łańcucha pierścienia cukrowego, dzięki czemu sposób według wynalazku może być stosowany korzystnie w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku polega na prowadzeniu reakcji acetylowania digitoksyny za pomocą znanego środka acetylującego, np. bezwodnika kwasu octowego, w obecności cyklicznej aminy trzeciorzędowej, zwłaszcza pirydyny.

Jak się bowiem okazało środek acetylujący wiąże się z aminą i w tym stanie działa selek-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Wojciech Kroszczyński, Aleksander Ożarowski, Mieczysław Łukaszewski i Janina Żurkowska.

tywnie w kierunku uprzywilejowania końcowego człona łańcucha cukrowego digitoksyny podczas acetylowania, które prowadzi się w temperaturze poniżej 40° C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Katalityczny wpływ cyklicznej aminy trzeciorzędowej na proces acetylowania digitoksyny stwierdzono na podstawie szeregu prób przeprowadzonych w różnych środowiskach. Na przykład w przypadku acetylowania digitoksyny w środowisku chloroformu otrzymuje się znikome ilości monoacetyldigitoksyny, podczas gdy ten sam proces prowadzony w tym samym środowisku lecz z dodatkiem małej ilości pirydyny daje taką samą ilość monoacetyldigitoksyny jak w środowisku samej pirydyny.

Prowadząc reakcję bądź w samej pirydynie lub np. w chloroformie z dodatkiem małej ilości pirydyny, korzystne jest stosowanie nieznaczного nadmiaru bezwodnika kwasu octowego w przeliczeniu na ciężar cząsteczkowy digitoksyny. Jeśli nadmiar bezwodnika kwasu octowego jest większy to ilość nieprzereagowanej digitoksyny zmniejsza się, ale równocześnie zjawiają się pewne ilości dwuacetylopochodnej.

Sposób według wynalazku polega również na szybkim i skutecznym wyodrębnianiu czystej acetyldigitoksyny z mieszaniny poreakcyjnej. Okazało się, że doskonałe rozdzielenie i tym samym oczyszczenia produktu można osiągnąć za pomocą chromatografii prowadzonej w rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników organicznych na kolumnie z żelą krzemionkowym. Pierwotny eluat wypływający z kolumny zawiera acetyldigitoksynę, a dopiero następny eluat zawiera digitoksynę, gdyż przechodzi ona trudniej przez kolumnę z żelą krzemionkowym. Otrzymałą w ten sposób nieprzereagowaną digitoksynę krystalizuje się i zwraca do produkcji, wobec czego zwiększa się faktyczną wydajność acetyldigitoksyny.

Otrzymałą tym sposobem acetyldigitoksynę sprawdza się na tożsamość za pomocą chromatografii bibułowej w porównaniu ze standardem.

Przykład. Do 7,65 g digitoksyny rozpuszczonej w 250 ml suchej pirydyny dodano 1,2 g bezwodnika kwasu octowego i pozostawiono na

kilkadziesiąt godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodano nieco wody i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 40° C. Suchą pozostałość rozpuszczono w obojętnym organicznie rozpuszczalniku i poddano rozdzielaniu na kolumnie wypełnionej żelą krzemionkowym. Z otrzymanego pierwszego eluatu odpędzono rozpuszczalnik otrzymując surową acetyldigitoksynę, którą przekrystalizowano z alkoholu. Z drugiego eluatu po odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymano digitoksynę, którą użyto do acetylowania w następnej szarży. Czystość i tożsamość obu substancji sprawdzano za pomocą chromatografii bibułowej w porównaniu ze standardami. Wydajność czystej acetyldigitoksyny wyniosła 7,1 g co stanowi 86% wydajności teoretycznej, przy uwzględnieniu, że z pierwotnie użytej digitoksyny otrzymano 0,8 g do zastosowania w następnej szarży.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania acetyldigitoksyny przez acetylowanie digitoksyny zwłaszcza bezwodnikiem octowym, znamienny tym, że reakcję acetylowania prowadzi się w obecności aminy trzeciorzędowej, zwłaszcza pirydyny, w temperaturze poniżej 40° C, korzystnie w temperaturze pokojowej, a następnie z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się metodą chromatografii acetyldigitoksynę oraz nieprzereagowaną digitoksynę.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję acetylowania prowadzi się w środowisku pirydyny.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję acetylowania prowadzi się w środowisku organicznego rozpuszczalnika z dodatkiem pirydyny.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się bezwodnik octowy w małym nadmiarze stechiometrycznym w stosunku do digitoksyny.

Instytut Farmaceutyczny
Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

