

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51930

Patent dodatkowy
do patentu: nr 51 585

Zgłoszono: 19.XII.1964 (P 106 699)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.XI.1966

Kl. 12 a, 26/01

MKP C 07 Xc, 173/02

UKD

Współtwórcy wynalazku: Stefan Marcinkiewicz, Aleksander Ożarowski

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

Sposób wytwarzania α -acetylodigitoksyny

1

Przedmiotem patentu głównego jest sposób wytwarzania α -acetylodigitoksyny przez izomeryzację β -acetylodigitoksyny. Sposób ten opiera się na spostrzeżeniu, że β -acetylodigitoksyna zaadsorbowana na dowolnym adsorbencie, a zwłaszcza na tlenku glinowym i pozostawiona w stanie zaadsorbowanym, ulega izomeryzacji, która trwa do osiągnięcia stanu równowagi między odmianami α i β . Z roztworu obu odmian uzyskanego z adsorbentu przez eluację rozpuszczalnikiem organicznym wykrywalizuje większa część zawartej w nim odmiany α . Ług pokrystaliczny zawierający głównie formę β wykorzystuje się w następnym cyklu pracy. Wielka przewaga tego sposobu nad znanymi sposobami polega na tym, że podczas izomeryzacji w stanie zaadsorbowania odbywającej się w niskiej temperaturze, np. temperaturze pokojowej, acetylodigitoksyna nie jest narażona na rozkład, który nieuchronnie następuje przy izomeryzacji znanymi sposobami wymagającymi wygrzewania roztworu. Brak reakcji rozkładowych oraz wykorzystanie odpadowej β -acetylodigitoksyny w następnym cyklu produkcyjnym umożliwia osiągnięcie wydajności procesu izomeryzacji blisko 100%. Sposób ten ma zastosowanie do czystej β -acetylodigitoksyny wyodrębnionej z masy poreakcyjnej, po acetylowaniu digitoksyny lub po enzymatycznej odbudowie lanatozydu A.

Obecnie stwierdzono, że sposób według paten-

2

tu głównego nie wymaga czystej β -acetylodigitoksyny jako substancji wyjściowej. Nawet przeciwnie, znacznie korzystniejsze jest zaniechanie wyodrębniania i oczyszczania β -acetylodigitoksyny i posługiwania się w charakterze substancji wyjściowej surową mieszaniną po reakcji acetylowania digitoksyny, gdyż tą drogą uzyskuje się przez adsorpcję zarówno izomeryzację jak i rozdzielenie mieszaniny. Mieszanina poreakcyjna rozpuszczona w rozpuszczalniku organicznym stanowi roztwór acetylodigitoksyny głównie w odmianie β , nieprzereagowanego substratu to jest digitoksyny oraz szeregu produktów dalszego acetylowania, które można objąć ogólną nazwą poliacetylodigitoksyny. Właściwości adsorbowania się poszczególnych składników mieszaniny poreakcyjnej są różne. Najsilniej adsorbowana jest digitoksyna nieacetylowana. Następnie acetylodigitoksyna, a najsłabiej poliacetylodigitoksyna. Wobec tego przy odpowiednim doborze ilości adsorbentu o określonej aktywności w stosunku do ilości substancji, adsorbuje się digitoksynę i acetylodigitoksynę a poliacetylodigitoksyna pozostaje w roztworze. Przeprowadzając selektywną eluację, oddziela się mieszaninę acetylodigitoksyny α i β , od digitoksyny.

Ponadto stwierdzono, że dokładność rozdzielenia form α i β -acetylodigitoksyny można znacznie zwiększyć dodatkowym zabiegiem wstępnym, polegającym na traktowaniu mieszaniny α i β -ace-

tylodigitoksyny, gorącym benzenem lub parami wrzącego benzenu. Mieszanina tak przygotowana, poddawana rozdzielowi przez krystalizację pozwala na osiągnięcie krystalicznej α -acetylodigitoksyny z lepszą wydajnością i o większej czystości.

Również przy zastosowaniu do tak wstępnie potraktowanej mieszaniny krystalicznej, znanego rozdziału przez ekstrakcję β -acetylodigitoksyny acetonem, ekstrakcja ta zachodzi dokładniej z pozostawieniem czystszej α -acetylodigitoksyny. Wpływ działania tego zabiegu nie jest jeszcze wyjaśniony, przypuszczalnie polega on głównie na odpędzeniu wilgoci biorącej udział w krystalizacji acetylodigitoksyny.

Według wynalazku mieszaninę po acetylowaniu digitoksyny rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku i przepuszcza przez kolumnę z adsorbentem, zwłaszcza z tlenkiem glinowym, którego ilość z uwzględnieniem aktywności jest dobrana na podstawie uprzednich doświadczeń do ilości substancji w mieszaninie.

Wyciek z kolumny zawiera praktycznie całą ilość poliacetylodigitoksyny zawartą w mieszaninie, nie zawiera natomiast digitoksyny i acetylodigitoksyny. Kolumnę z zaadsorbowaną digitoksyną i acetylodigitoksyną, pozostawia się w temperaturze pokojowej przez około 20 godzin, który to okres okazał się wystarczający do osiągnięcia stanu równowagi między izomerami acetylodigitoksyny. Następnie kolumnę eluuje się chloroformem, otrzymując roztwór α i β -acetylodigitoksyny. Dalszą eluację prowadzi się rozpuszczalnikiem polarnym, jak np. etanolem lub metanolem otrzymując roztwór digitoksyny. Eluat chloroformowy odparowuje się do sucha, poddaje działaniu gorącego benzenu lub jego par w ciągu 2–3 godzin w dowolnym urządzeniu ekstrakcyjnym, przy czym część wyekstrahowaną po odparowaniu benzenu łączy się z częścią pozostałą po ekstrakcji i całość tak wstępnie potraktowanej mieszaniny odmian α i β -acetylodigitoksyny rozdziela się przez krystalizację z mieszaniny chloroformu z eterem. Do rozdziału mieszaniny można zastosować sposób polegający na ekstrakcji β -acetylodigitoksyny acetonem. Oddzieloną β -acetylodigitoksynę dodaje się do mieszaniny poreakcyjnej następnego cyklu produkcyjnego. Digitoksynę uzyskaną z eluatu alkoholowego zwraca się do acetylowania.

Przykład. 10 g surowego produktu poreakcyjnego po acetylowaniu digitoksyny zawierającego około 54% β -acetylodigitoksyny, około 38% digitoksyny i około 6% poliacetylodigitoksyny, rozpuszczono w mieszaninie 50 ml chloroformu i 1000 ml benzenu. Roztwór ten przeprowadzono przez kolumnę zawierającą 250 g tlenku glinowego pierw-

szej aktywności według skali Brockmanna. Wyciek z kolumny zawierał tylko poliacetylodigitoksynę. Kolumnę z zaadsorbowaną substancją pozostawiono na 20 godzin w temperaturze pokojowej, po czym kolumnę eluowano selektywnie. Najpierw eluowano chloroformem w ilości 2000 ml. Eluat odparowano przy 38° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano suchą substancję w ilości 5,4 g zawierającą około 60% α -acetylodigitoksyny i około 40% β -acetylodigitoksyny. Następnie kolumnę eluowano etanolem w ilości 1000 ml. Po odparowaniu etanolu przy 40° pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymano suchą pozostałość 3,7 g, która zawierała tylko digitoksynę. Otrzymaną suchą mieszaninę α i β -acetylodigitoksyny umieszczono w aparacie Haanena i ekstrahowano gorącymi parami benzenu przez 3 godziny. Zarówno pozostałość poekstrakcyjną jak i ekstrakt benzenowy, zawierały acetylodigitoksynę formy α i β . Obecności produktów rozkładu acetylodigitoksyny nie stwierdzono. Mieszaninę α i β -acetylodigitoksyny zmieszano z 20 ml acetonu, gotowano przez 5 minut i pozostawiono na 1 godz. Aceton zdekantowano, a pozostałość zagotowano powtórnie z 25 ml acetonu. Po odfiltrowaniu acetonu produkt ważył 1,5 g zawierał czystą α -acetylodigitoksynę.

Przesącze acetonowe zawierały β -acetylodigitoksynę oraz pewną ilość α -acetylodigitoksyny, jednakże nie zawierały produktów rozkładu. Kolumnę z tlenkiem glinu przemyto dokładnie chloroformem w celu usunięcia etanolu, przygotowując ją w ten sposób do dalszego zastosowania. Zarówno digitoksynę jak i β -acetylodigitoksynę zawierającą niewielką ilość α -acetylodigitoksyny zwrócono do następnego cyklu pracy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania α -acetylodigitoksyny przez izomeryzację β -acetylodigitoksyny polegający na zaadsorbowaniu β -acetylodigitoksyny na adsorbencie, zwłaszcza na tlenku glinowym i pozostawieniu w stanie zaadsorbowanym do osiągnięcia stanu równowagi między odmianami α i β -acetylodigitoksyny według patentu nr 51585, ziamieny tym, że adsorpcji poddaje się rozpuszczoną w rozpuszczalniku organicznym mieszaninę poreakcyjną po acetylowaniu digitoksyny stosując adsorbent w ilości wystarczającej jedynie do zaadsorbowania acetylodigitoksyny oraz nieprzereagowanej digitoksyny, następnie pozostawia się zaadsorbowane glikozydy do osiągnięcia stanu równowagi między izomerami α i β po czym eluuje się mieszaninę α i β -acetylodigitoksyny chloroformem, a digitoksynę polarnym rozpuszczalnikiem, następnie po odpędzeniu chloroformu suchą mieszaninę izometrów α i β traktuje się benzenem lub jego parami a następnie acetonem w celu otrzymania czystej α -acetylodigitoksyny