

353954



PALESTINE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma KNOKE A.G. CHEMISCHE FABRIKEN; entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN AM RHEIN (ALEMANIA), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESCILAREMINA."

Memoria Descriptiva

Escilaremina fué obtenida por primera vez por disociación encimática de glicosileno de escila  $\gamma$  A Stoll et al. Helv.Chim. Acta, 34, 2301(1951)7. Más tarde los mismos autores consiguieron también la obtención de escilarenon que puede producirse de glicosileno de escila mediante disociación por fermentación  $\Delta$  Helv. Chim.Acta 35, 1934(1952)7. Finalmente se describía además el aislamiento de reducidas cantidades de escilaremina de extractos de la planta *Urginea Burkei*  $\gamma$  P. Zoller, Ch. Tamm, Helv. Chim. Acta 36, 1744 (1953)7.

Una preparación de la escilaremina por hidrólisis de la glicosida en ácido, como es conocido en las cardenolidas o bufadienolidas, no se consigue según las indicaciones de la literatura. Ensayos para la preparación de escilaremina por hidrólisis de glicosileno con ácido sulfurico al 1% en solución metanólica a 70°C aproximadamente conducian a la escilaridina de más falta de agua  $\Delta$  A. Stoll et al. Helv. Chim. Acta. 16, 703(1933)7.



Común a las reacciones de desintegración enzimáticas es que las mismas pueden ser llevadas a cabo en mayores preparaciones de manera costosa y técnicamente solamente difíciles. Por lo tanto se deseaba encontrar un procedimiento más sencillo para la preparación de escilarénina que es interesante como producto intermedio para medicamentos cardioactivos.

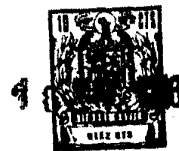
Sorprendentemente se ha encontrado que la obtención de escilarénina es conseguida de una manera sencilla, cuando se somete soluciones de proscilaridín a temperatura normal o ligeramente aumentada a la hidrólisis ácida.

Según el procedimiento de la invención se adaptan para la hidrólisis especialmente 0,05 - 2 n de soluciones de ácido clorhídrico. En lugar de soluciones de ácido clorhídrico puede utilizarse además ácido perclórico, p-ácido toluensulfúrico o ácido sulfúrico.

La reacción puede realizarse prácticamente en todos los disolventes corrientes, como hidrocarburo, éter, éster o quetonas, como por ejemplo, ciclohexano, bencol, tetrahidrofurano, éster etílico de ácido acético, y metiletilcetona. Tetrahidrofurano, acetona o dioxan se adaptan especialmente ya que en el empleo de estos disolventes la preparación de la mezcla de reacción se efectúa con mucha precaución, no originándose reacciones secundarias indeseables algunas.

La saponificación se consigue ya a 20°C y una duración de reacción de una hasta dos horas con elevados volúmenes de producción, aún cuando la misma sea realizable a temperatura moderadamente aumentada. Si en cambio se aumenta la duración de la reacción y/o la temperatura de reacción considerablemente, se origina, como descrito en la literatura, escilaridina.

Una vez finalizada la reacción, la solución es neutralizada. La aglucona orifinada es extraída a continuación de un modo generalmente conocido. El producto de reacción puede ser purificado por cromatografía.



50

EJEMPLO 1º

100 gr de proscilaridin son disueltos en 1 litro de 1 n-HCl - tetrahidrofurano (obtenido por introducción de gas de ácido clorhídrico en tetrahidrofurano anhidro) y hidrolizados durante 50 minutos a 40º. Para la preparación se vierte la solución de reacción en una mezcla de 1 litro de 1 n - NaOH en 1,5 litros de agua helada. La solución es ajustada exactamente a pH = 7 en caso necesario por la adición de reducidas cantidades de ácido o bases. Se extrae dos veces con 1 litro de acetato etílico cada vez y lava las soluciones de acetato etílico reunidas dos veces con 1/2 litro de agua cada vez. Después del secado sobre sulfato sódico y separación del disolvente por destilación el residuo es cromatografiado sobre Kieselgel. Se obtiene un volumen de producción de escilarenina de más de 80%. El proscilaridin no reaccionado es totalmente recuperado.

65

EJEMPLO 2º

100 gr. de proscilaridin son disueltos en 1 litro de 1 n-HCl-tetrahidrofurano, hidrolizados durante 100 minutos a 20ºC y preparados a continuación como descrito en el ejemplo 1º. Volumen de producción 84%.

70

EJEMPLO 3º

100 gr. de proscilaridin son disueltos en 2 litros de 0,6 n - HCl-acetona, hidrolizados durante 12 horas a temperatura ambiente y vertidos a continuación en una mezcla de 2 litros de 0,6 n NaOH en 3 litros de agua helada. Seguidamente se procede a la preparación como descrito en el ejemplo 1º. Volumen de producción 79,5%.

Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose tomar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.

REIVINDICACIONES

80 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

1º.- Procedimiento para la obtención de escilarenina, caracteri-



zado porque se someten soluciones de proscilaridin a temperatura normal o moderadamente aumentada a la hidrólisis ácida.

85 2ª.- Procedimiento para la obtención de oscilaremina, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea una concentración de ácido que oscila entre 0,05 n y 2 n.

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OSCILAREMINA."

Consta la presente memoria descriptiva de cuatro hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.a

MADRID, 16 DE MAYO DE 1968.-

Emilio García