

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к способам получения биологически активных веществ, обладающих антимикробным действием, из растительного сырья, в том числе из отходов деревообрабатывающей промышленности.

Известен способ получения препарата "Новоиманин", представляющего собой преимущественно полифенольный комплекс и обладающего антимикробным действием [1] из растительного сырья - зверобоя пронзеннолистного путем экстрагирования травы зверобоя пронзеннолистного ацетоном при соотношении сырье-экстрагент 1:8-1:10 в течение 3-4 суток с последующей очисткой: удалением красящих веществ взбалтыванием ацетонового извлечения с 8-кратным количеством активированного древесного угля и отделением декантацией выпадающего при упаривании ацетонового извлечения осадка и последующим досушиванием в вакууме до полного удаления растворителя. Получают прозрачную смолу красновато-желтого цвета с медовым запахом, растворяющуюся только в органических растворителях. Выход составляет 3-4% от веса воздушно-сухого сырья.

Однако данный способ получения ограничивается только одним видом растительного сырья - травой зверобоя пронзеннолистного. К недостаткам данного способа следует также отнести достаточно длительное время экстрагирования.

В основу изобретения поставлена задача разработки способа получения 3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы, обладающей антимикробным действием, в котором путем экстракции растительного сырья - коры растений рода ольха - ацетоном при определенном соотношении сырье-экстрагент и заменой очистки (см. выше) на обработку бутилацетатом с последующим добавлением к бутилацетату ому извлечению определенного объема безводного четыреххлористого углерода, за счет чего достигается получение данного индивидуального соединения в кристаллическом состоянии с достаточно высоким для индивидуального соединения выходом и ярко выраженным широким спектром антимикробной активности.

Антимикробная активность предлагаемого соединения выше, чем у прототипа.

Поставленная задача решается таким образом, что в способе получения соединения с антимикробной активностью из растительного сырья, включающем измельчение сырья и экстрагирование ацетоном с последующей очисткой экстракта дополнительно предусмотрено проведение обработки экстракта безводным бутилацетатом в динамических условиях и при нагревании (эти два параметра используются для интенсификации процесса) при соотношении упаренный ацетоновый экстракт-бутилацетат 1:30—1:40 с последующим добавлением безводного четыреххлористого углерода в объеме 1/3-1/2 от объема бутилацетатного извлечения с образованием осадка готового продукта, который отделяют фильтрованием, промывают и сушат в вакуум-эксикаторе.

При упаривании ацетонового экстракта образуется смолообразный остаток, который очищают обработкой безводным бутилацетатом при перемешивании и нагревании. Безводные реактивы используются для того, чтобы конечный продукт эффективнее отделялся и имел кристаллическую структуру. Динамические условия (перемешивание) и нагревание необходимы для более полной и быстрой экстракции соединения бутилацетатом.

Бутилацетат выбран из всех органических растворителей (этилацетат, н-бутанол, пропанол и др.) как наиболее подходящий для очистки целевого продукта путем обработки смолообразного остатка как самый оптимальный экстрагент, позволяющий получить искомый продукт практически в индивидуальном состоянии в бутилацетатном растворе.

Соотношение смолообразный остаток-бутилацетат 1:30-1:40 (обработка проводится дробными порциями, кратность обработки 10-20 раз) выбрано потому, что уменьшение соотношения и уменьшение кратности экстрагирования приводит к уменьшению выхода конечного продукта, а увеличение этих параметров не приводит к увеличению выхода последнего.

При упаривании бутилацетатного раствора возможно получение 3,4-(1'-дегидро-гексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы не в индивидуальном состоянии и смолообразной консистенции, что затрудняет дальнейшие операции с ней. Поэтому для получения искомого продукта в конечном итоге в индивидуальном состоянии и кристаллическом порошкообразном виде применяется добавление безводного четыреххлористого углерода, при этом готовый продукт выпадает в осадок. Объем четыреххлористого углерода составляет 1/3-1/2 от объема бутилацетатного извлечения. Данное соотношение позволяет получить в виде осадка максимальное количество конечного продукта. Уменьшение объема четыреххлористого углерода приводит к неполному осаждению готового продукта, а увеличение нецелесообразно из-за того, что это не влечет за собой увеличение выхода- целевого продукта.

Отделив осадок целевого соединения фильтрованием, для более полной очистки осадок промывают дважды: сначала смесью бутилацетат-четыреххлористый углерод 2:1, а затем чистым безводным четыреххлористым углеродом. Первое промывание необходимо для удаления возможно соосадившихся или инклюдированных посторонних веществ (для этого необходимо присутствие 2/3 бутилацетата в смеси, в четыреххлористый углерод-1/3 - присутствует для того, чтобы потери конечного продукта были минимальны). Второе промывание четыреххлористым углеродом приводит к полному удалению посторонних примесей и очистке конечного продукта.

Сушка готового продукта в вакуум-эксикаторе в защищенном от света месте связана с тем, что конечный продукт начинает разлагаться на свету, однако процесс латентен и хранение на воздухе приводит к медленному осмолению, т. е. эта стадия позволяет получить максимальное количество высококачественных кристаллов 3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы.

Выход готового продукта составляет 1,5-2,5 % от веса воздушно-сухого сырья.

Предложенное решение неизвестно авторам из уровня техники, что позволяет сделать вывод о его новизне.

Пример 1, 1,0 кг измельченного воздушно-сухого сырья (кора ольхи клейкой) экстрагировали ацетоном при соотношении сырье-экстрагент 1:15 порциями 3 раза по 5 л. Полученные ацетоновые извлечения

объединяли и упаривали до удаления паров ацетона в вакууме и получали 136,0 г прозрачного светло-желтого смолистого остатка. Полученный смолообразный остаток обрабатывали безводным бутилацетатом при соотношении остаток-бутилацетат 1:30 10 раз порциями по 408 мл в динамических условиях и нагревании. Бутилацетатные извлечения объединяли (объем 4 л) и добавляли безводный четыреххлористый углерод в объеме, составляющем 1/3 от объема бутилацетатного извлечения, т. е. 1,3 л. При этом выпадал аморфный белый осадок в виде хлопьев и гранул различной формы и размеров. Осадок отделяли фильтрованием через нутч-фильтр. Осадок на фильтре промывали последовательно 100 мл смеси бутилацетат-четырехлористый углерод 2:1 и 100 мл четыреххлористого углерода. Полученный осадок сушили в вакуум-эксикаторе в защищенном от света месте до удаления следов растворителей - бутилацетате и четыреххлористого углерода. Получили 15 г белых, легко розовеющих на свету кристаллов 3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы, что составляет 1,5% от воздушно-сухого сырья.

Пример 2. 1,0 кг измельченного воздушно-сухого сырья (кора ольхи клейкой) экстрагировали ацетоном 4 раза порциями по 5 л (соотношение сырье-экстрагент 1:20). Полученные ацетоновые извлечения объединяли и упаривали в вакууме до удаления следов ацетона. Получали 150 г остатка в виде прозрачной светло-желтой смолки. Полученную смолку обрабатывали безводным бутилацетатом 20 раз порциями по 300 мл (соотношение смолка-экстрагент 1:40). Бутилацетатные извлечения объединяли (объем 6,0 л) и добавляли безводный четыреххлористый углерод, объем которого составлял 1/2 от объема бутилацетатного извлечения, т. е. 3,0 л. При этом выпадал осадок в виде аморфных белых хлопьев и гранул различной формы и размеров. Осадок отделяли через нутч-фильтр фильтрованием. Осадок на фильтре промывали последовательно 300 мл смеси бутилацетат-четырехлористый углерод 2:1 и 300 мл четыреххлористого углерода. Полученный готовый продукт сушили в вакуум-эксикаторе в защищенном от света месте до удаления следов растворителей - бутилацетате и четыреххлористого углерода. Получили 20,0 г белых, легко розовеющих на свету кристаллы 3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы, выход 2,0 % от воздушно-сухого сырья.

Пример 3. 1,0 кг измельченного сырца (коры ольхи серой) экстрагировали ацетоном при соотношении сырье-экстрагент 1:20 порциями по 5,0 л 4 раза. Полученный ацетоновые экстракты объединяли и упаривали в вакууме до удаления следов ацетона и получали 120,0 г остатка в виде прозрачной светло-желтой смолки. Полученный смолообразный остаток обрабатывали 10 раз порциями по 48, мл безводного бутил ацетата в динамических условиях и при нагревании. Бутилацетатные извлечения объединяли (объем 4,6 л) и добавляли безводный четыреххлористый углерод в объеме, равном 1/2 от объема бутилацетатного извлечения, т. е. 2,3 л. При этом выпадал осадок в виде аморфных белых хлопьев и гранул различной формы и размеров. Осадок отделяли фильтрованием через нутч-фильтр. Затем осадок на фильтре промывали последовательно 400 мл смеси бутилацетат-четырехлористый углерод 2:1 и 400 мл четыреххлористого углерода. Полученный готовый продукт сушили в вакуум-эксикаторе в защищенном от света месте до удаления следов растворителей -бутилацетате и четыреххлористого углерода. Получили 17,0 г белых, легко розовеющих на свету кристаллов 3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы, выход 1,7 % от воздушно-сухого сырья.

Антимикробная активность 4,5-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилозы в сравнении с новоиманином (метод диффузии в агар)

Название исследуемого препарата	Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/кг, в отношении следующих тест-культур микроорганизмов						
	Escherichia coli	Salmonella typhimurium	Pseudomonas aeruginosa	Shigella flexneri	Staphylococcus aureus	Bacillus anthracoides	Candida albicans
3,4-(1'-дегидрогексаоксидифеноил)- β -D-ксилоза	125	31,25	31,25	125	Ниже 7	125	125
Новоиманин	1000	1000	500	1000	500	125	125