

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63326

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26.X.1967 (P 123 242)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.IX.1971

Kl. 12 q, 24

MKP C 07 d, 7/20

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ewa Jurkowska Kowalczyk, Zofia Jerzmanowska, Kazimierz Samuła

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania hydroksymetylokwerceyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania hydroksymetylokwerceyny, zwłaszcza 8-hydroksymetylo- i 6,8-dwuhydroksymetylokwerceyny, związków o działaniu farmakologicznym nie opisanych w literaturze.

Według wynalazku związki te wytwarza się przez ogrzewanie pochodnej trzeciorzędowej 8-aminometylo- względnie 6,8-dwuaminometylokwerceyny, takiej jak jedno- lub dwumorfolinometylokwerceyna, czy jedno- lub dwu-/dwumetyloaminometylo-/kwerceyna, z bezwodnikiem kwasu octowego w obecności bezwodnego octanu sodowego, wyodrębnienie otrzymanej pochodnej acetylowej i następną jej deacetylację.

Surową pochodną acetylową wyodrębnia się przez wylanie gorącej mieszaniny poreakcyjnej do wody z lodem, po czym po oziębieniu wytrącony osad odsącza się, przemywa i suszy. Surowy produkt można następnie oczyścić przez krystalizację, np. z alkanolu. Deacetylację otrzymanej pochodnej acetylowej można przeprowadzić w znany sposób, np. za pomocą roztworu alkoholanu metalu alkalicznego.

Przykład I. 2,0 g 8-morfolinometylokwerceyny ogrzano na łaźni wodnej z 2,0 g bezwodnego octanu sodowego i 8,5 ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu około 2 godzin. Następnie gorący roztwór wlało do wody z lodem i pozostawiono w temperaturze pokojowej, po czym wytrącony osad

2

odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Surowy produkt przekrystalizowano z etanolu, uzyskując czystą sześćcioacetylo-8-hydroksymetylokwerceynę w postaci białego krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 122,5 — 123,5°C z wydajnością 75%.

1 g otrzymanego produktu rozpuszczono w 200 ml bezwodnego metanolu, do roztworu dodano 20 ml 0,1 n roztworu metylanu sodowego w metanolu i pozostawiono mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Następnie mieszaninę zobojętniono kwasem octowym lodowatym, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, pozostałość rozpuszczono w możliwie małej ilości kwasu octowego lodowatego (około 1—2 ml) i z roztworu wytrącono surową 8-hydroksymetylokwerceynę przez rozcieńczenie wodą. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano jasnożółty krystaliczny proszek o temperaturze topnienia około 180°C z roztworem. Wydajność 51% względem acetylopochodnej.

Przykład II. 0,36 g 8-dwumetyloaminometylokwerceyny ogrzano na łaźni wodnej z 0,3 g bezwodnego octanu sodowego i 1,7 ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu 2 godzin. Następnie gorący roztwór wlało do wody z lodem i pozostawiono w temperaturze pokojowej, po czym wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, wysuszono i przekrystalizowano z etanolu uzyskując czystą sześćcioacetylo-8-hydroksymetylokwerceynę o temperaturze topnienia 122,5—123,5°C z wydajnością 65%.

Otrzymany produkt poddano deacetylacji w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład III. 2,0 g 6,8-dwumorfolinometylokwercetyny ogrzano na łaźni wodnej z 4,0 g bezwodnego octanu sodowego i 8,0 ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu 3 godzin. Następnie gorący roztwór poreakcyjny wleto do wody z lodem i pozostawiono w temperaturze pokojowej. W tym czasie wytrącony jasnożółty olej skrzepl. Osad odsączono, przemyto wodą, wysuszono i przekrystalizowano z etanolu uzyskując czystą siedmioacetylo-6,8-dwuhydroksymetylokwercetynę w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 130,5 — 131,5°C z wydajnością 87%. Otrzymany produkt poddano deacetylacji w sposób opisany w przykładzie I, a surową 6,8-dwuhydroksymetylokwercetynę przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano czysty

związek w postaci żółtego proszku o temperaturze topnienia około 190°C z rozkładem. Wydajność 48% względem acetylopochothanej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania hydroksymetylokwercetyny, **znamienny tym**, że pochodną trzeciorzędową 8-aminometylo- lub 6,8-dwuaminometylokwercetyny, taką jak jedno- lub dwumorfolinometylokwercetyna, jedno- lub dwu-(dwumetyloaminometylo)-kwercetyna, ogrzewa się z bezwodnikiem kwasu octowego w obecności bezwodnego octanu sodowego, otrzymaną pochodną acetylową wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza, po czym deacetyluje w znany sposób, zwłaszcza za pomocą roztworu alkoholany metalu alkalicznego.