

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

77715

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 24

Zgłoszono: 19.07.1971 (P. 149535)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 7/00

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 12.05.1975

CZESŁANIA

Urząd

Twórcy wynalazku: Piotr Gorecki, Mirosława Drożdżyńska, Bolesław Dąbrowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

Sposób benzylowania eskuletyny i odbenzylowania 6-beta-glukozylo-7-benzyloesketuliny w procesie wytwarzania eskuliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób benzylowania eskuletyny (6,7-dwuhydroksykumaryna) i odbenzylowania 6-beta-glukozylo-7-benzyloesketuliny w procesie wytwarzania eskuliny.

Eskulina (6-beta-glukozoksy-7-hydroksykumaryna) ze względu na działanie farmakologiczne polegające na zmniejszeniu nadmiernej przepuszczalności ścianek włosowatych naczyń krwionośnych stanowi ważny składnik leków przeciw hemoroidom. Poza tym przez zdolność absorbowania pewnej części widma w zakresie ultrafioletu eskulina wchodzi w skład szeregu kremów ochraniających skórę przed oparzeniem słonecznym. Pewne znaczenie posiada ona również w bakteriologii jako substancja diagnostyczna do wykrywania szeregu szczepów bakteryjnych.

Produkcja przemysłowa eskuliny opiera się wyłącznie na metodach fitochemicznych, polegających na ekstrakcji kilkuletniej kory kasztanowca, co ze względu na kurczącą się roślinną bazę surowcową powodować może braki tej ważnej farmakologicznie substancji na rynku. Dotychczasowe próby bezpośredniego glukozydowania eskuletyny nie dały oczekiwanej farmakologicznie czynnej eskuliny, lecz jej izomer cynchorynę, tj. 7-beta-glukozoksy-6-hydroksykumarynę, która nie posiada właściwości leczniczych.

Eskuletyna użyta jako surowiec w sposobie według wynalazku jest o wiele łatwiej dostępna z różnych źródeł naturalnych, jak i na drodze całkowitej syntezy. Dotychczasowe prace badawcze nad otrzymaniem eskuliny z eskuletyny ograniczają się do nielicznych pozycji, przy czym tylko w jednej (K.W. Merz i W. Hagemann „Naturwissenschaften” 1941, t.29, s.650–651) uzyskano spodziewany produkt końcowy. Publikacja ta ma jednak charakter krótkiego doniesienia, nie daje dokładnego opisu syntezy i nie uwzględnia uzyskanych wydajności. Zapowiadana przez autorów obszerniejsza publikacja nie ukazała się.

Całkowita synteza eskuliny przebiega w czterech stopniach. Pierwszy stopień polega na tym, że benzylowanie eskuletyny dla otrzymania 7-benzyloesketuliny prowadzi się za pomocą chlorku benzylu wobec bezwodnego węgla potasu i katalizatora jodku sodowego w roztworze wrzącego acetonu w ciągu 12 godzin. Drugi stopień polegający na otrzymywaniu 6-beta-czteroacetyloglukozylo-7-benzyloesketuliny działaniem alfa-bromo-czteroacetyloglukozy oraz trzeci stopień polegający na otrzymywaniu 6-beta-glukozylo-7-benzyloesketuliny na drodze odacetylowania za pomocą metylanu sodowego znane są z publikacji. Czwarty stopień polega na odbenzylowaniu

6-beta-glukozylo-7-benzyloeskuletyny rozpuszczonej w etanolu przez katalityczne uwodornienie wobec 10% czerni palladowej w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem uzyskując eskulinę (6-beta-glukozoksy-7-hydroksykumarynę).

Wszystkie pośrednie produkty syntezy są stosowane do dalszych reakcji bez oczyszczania, natomiast surową eskulinę oczyszcza się w znany sposób przez dwukrotną krystalizację z etanolu.

Poniższy przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d .

a) Roztwór 17,8 g (0,1 m) eskuletyny w 1,8 l bezwodnego acetonu ogrzewa się z 14,0 g (0,1 m) bezwodnego węglanu potasowego, 1,5 g (0,01 m) jodku sodowego i 11 ml (0,1 m) chlorku benzylu przez 12 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Mieszaninę poreakcyjną zagęszcza się do sucha i do pozostałości dodaje 150 ml 1% roztworu wodorotlenku sodowego. Po dokładnym wymieszaniu odsącza się nierozpuszczalny osad, przemywając go wodą. Otrzymuje się 3,89 g (10,9% wydajności) produktu o t.t. 156–159°, który zidentyfikowano jako 6,7-dwubenzyloeskuletynę. Alkaliczny przesącz zakwasza się 12% kwasem solnym do wartości pH 5 i otrzymuje 12,9 g (48,6% wydajności) surowego produktu o t.t. 175–179°, który zidentyfikowano jako 7-benzyloeskuletynę.

b) Przeprowadzenie 7-benzyloeskuletyny w 6-beta-czteroacetylo-glukozylo-7-benzyloeskuletynę odbywa się w znany sposób działaniem alfa-bromo-czteroacetylglukozy w acetonie.

c) Odacetylowanie produktu otrzymanego w p. b/ do 6-beta-glukozylo-7-benzyloeskuletyny odbywa się w znany sposób na drodze alkalicznej hydrolizy.

d) Roztwór 4,3 g (0,01 m) surowej 6-beta-glukozylo-7-benzyloeskuletyny w 1 l etanolu poddaje się katalitycznemu uwodornieniu wobec 0,4 g 10% czerni palladowej w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Zużycie wodoru wynosiło 249 ml (110% ilości teoretycznej). Po odsączeniu katalizatora i zagęszczeniu otrzymuje się 2,5 g suchej pozostałości i po dwukrotnej krystalizacji z etanolu 2,25 g (63,2% wydajności) substancji o t.t. 200–202°, która jest identyczna z naturalną eskuliną. Wydajność całego czterostopniowego procesu wynosi 27,26%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób benzylowania eskuletyny i odbenzylowania 6-beta-glukozylo-7-benzyloeskuletyny w procesie wytwarzania eskuliny, znamienny tym, że roztwór eskuletyny w bezwodnym acetonie ogrzewa się w ciągu 12 godzin z chlorkiem benzylu wobec bezwodnego węglanu potasowego i katalizatora jodku sodowego, po czym otrzymaną 7-benzyloeskuletynę przeprowadza się w znany sposób w 6-beta-czteroacetylo-7-benzyloeskuletynę, którą również w znany sposób poddaje się odacetylowaniu a w końcu 6-beta-glukozylo-7-benzyloeskuletynę rozpuszczoną w etanolu poddaje się odbenzylowaniu przez katalityczne uwodornienie wobec 10% czerni palladowej w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem uzyskując eskulinę.