

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88030

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.08.74 (P. 173738)

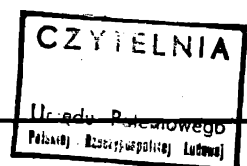
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

MKP
C07d 99/04

Int. Cl.²
C07G 5/00//
//C07C 15/30



Twórcy wynalazku: Piotr Gorecki, Halina Otta

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

Sposób otrzymywania kwasów aristolochiowych i ich homologów

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania tzw. kwasów aristolochiowych i ich homologów o ogólnym wzorze 2, gdzie R_1 i R_2 oznaczają resztę metylenodwuoksyłową, alkoksylową, aralkoksylową lub hydroksylową, a R_3 i R_4 stanowią grupę alkoksylową, aralkoksylową, hydroksylową lub wodór, na drodze nitrowania produktów chemicznej odbudowy naturalnych i syntetycznych alkaloidów aporfinowych. Kwasy aristolochiowe i ich homologi są cennymi lekami wzmagającymi siłę obronną organizmu przez zwiększenie fagocytozy leukocytów, wykazują one również działanie cytostatyczne.

Naturalne kwasy aristolochiowe są pochodnymi kwasu 3,4-metylenodwuoksy-10-nitro-fenantrenokarboksylowego-1, które zawierają 1 lub 2 dalsze grupy metoksyłowe i/lub hydroksylowe przy pierścieniu C układu fenantrenowego. Dotychczas opisano 6 naturalnych kwasów aristolochiowych oraz ich połączenia estrowe i glikozydowe.

Znane są z opisu patentowego RFN nr 1.186.980 oraz polskiego nr 67.734 sposoby otrzymywania kwasów aristolochiowych z surowca roślinnego, są one jednak uzależnione od posiadania odpowiedniej roślinnej bazy surowcowej, której uzyskanie natrafia często na poważne trudności a poza tym wymagają one wielokrotnej, pracochłonnej ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi. Znane są również z literatury naukowej syntezę wszystkich kwasów aristolochiowych oraz niektórych ich pochodnych mają one jednak tylko znaczenie naukowe, są bardzo skomplikowane i nie nadają się do wykorzystania przemysłowego.

Istota wynalazku polega na otrzymywaniu kwasów aristolochiowych i ich homologów przez nitrowanie w pozycji 10 kwasów alkoksyfenantrenokarboksylowych-1, przy czym te ostatnie są dostępne jako produkty chemicznej odbudowy naturalnych lub syntetycznych alkaloidów aporfinowych.

W ten sposób z kwasu 3,4-metylenodwuoksy-8-metoksyfenantrenokarboksylowego-1, dostępnego w znany sposób z odbudowy alkaloidu stefanina można uzyskać według wynalazku naturalny kwas aristolochiowy I, z kwasu 3,4-metylenodwuoksyfenanterokarboksylowego-1, kwas aristolochiowy II i pozostałe kwasy aristolochiowe oraz ich homologi w zależności od posiadania odpowiednich kwasów alkoksyfenantrenokarboksylowych jako produktów odbudowy odpowiednich alkaloidów aporfinowych.

Kwasy alkoksyfenantrenokarboksylowe-1 o ogólnym wzorze 1 nitruje się według wynalazku w taki sposób, żeby nitrowanie zachodziło przy węglu w pozycji 10. W tym celu kwasy alkoksyfenantrenokarboksylowe-1 rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym lub innym polarnym, niewodnym rozpuszczalniku, chłodzi do temperatury około 10°C i dodaje nadmiar kwasu azotowego, po czym po upływie 1-2 godz. mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, odsącza surowy niktrokwas i oczyszcza na drodze krystalizacji.

Sposobem według wynalazku uzyskuje się z łatwo dostępnych półproduktów na drodze prostej operacji chemicznej z dużą wydajnością kwasy aristolochiowe lub ich homologi, nadające się do stosowania jako środki lecznicze.

Sposób według wynalazku objaśniają bliżej, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady z zastosowaniem kwasu 3,4,6,7-czterometoksyfenantrenokarboksylowego-1, produktu chemicznej odbudowy łatwo dostępnego alkaloidu aporfinowego glicyny, oraz kwasu 3,4-metylenodwuoksyfenantrenokarboksylowego-1, produktu odbudowy roemeryny.

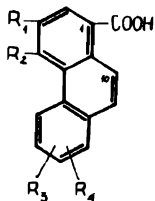
Przykład 1. 10,0 g kwasu 3,4,6,7-czterometoksyfenantrenokarboksylowego-1 rozpuszcza się w 600 ml gorącego lodowatego kwasu octowego, po czym ochładza do temperatury 10°C. Dodaje 20 ml kwasu azotowego ($d=1,4$) i po upływie około 1 godz. mieszaninę reakcyjną wylewa do wody z lodem i wytrącony surowy kwas 3,4,6,7-czterometoksy-10-nitro-fenantrenokarboksylowy 1 przekrystalizowuje z metanolu otrzymując 7,9 g chromatograficznie jednorodnego produktu. Wydajność 70,0%.

Otrzymany produkt tj. kwas 3,4,6,7-czterometoksy-10-nitro-fenantrenokarboksylowy-1 jest związkiem nowym, nie opisanym w literaturze.

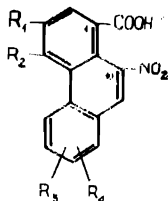
Przykład 2. 10,0 g kwasu 3,4-metylenodwuoksyfenantrenokarboksylowego-1 rozpuszcza się w 400 ml gorącego nitrometanu. Ochładza do temperatury 10°C i dodaje 20 ml kwasu azotowego ($d=1,4$). Po upływie około 1 godziny mieszaninę reakcyjną wylewa do alkalicznej wody z lodem. Warstwę nitrometanu oddziela się, a surowy kwas 3,4-metylenodwuoksy-10-nitro-fenantrenokarboksylowy-1 strąca przez dodanie stężonego HCl. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 8,18 g chromatograficznie jednorodnego produktu. Wydajność 70,0%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania kwasów alkoksy-10-nitrofenantrenokarboksylowych-1 o ogólnym wzorze 2, gdzie R_1 i R_2 oznaczają resztę metylenodwuoksyową, alkoksylową, aralkoksylową albo hydroksylową, a R_3 i R_4 stanowią grupę alkoksylową, aralkoksylową, hydroksylową albo wodór, z n a m i e n n y t y m, że odpowiednie kwasy alkoksyfenantrenokarboksylowe-1 o wzorze 1 nitruje się przez rozpuszczenie w polarnym niewodnym rozpuszczalniku, korzystnie w gorącym lodowatym kwasie octowym, po czym chłodzi do temperatury około 10°C, dodaje nadmiar kwasu azotowego i po upływie 1-2 godzin mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, a wytrącone kwasy alkoksy-10-nitrofenantrenokarboksylowe-1 oczyszcza się na drodze krystalizacji.



WZÓR 1



WZÓR 2