

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237226**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **428704**

(22) Data zgłoszenia: **28.01.2019**

(51) Int. Cl.

C07D 215/26 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 221/10 (2006.01)

(54) **Hydroksydialdehydy pochodne 8-hydroksychinoliny lub jej analogu
benzo[h]chinolino-10-olu oraz sposób ich otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
10.08.2020 BUP 17/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
22.03.2021 WUP 06/21

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Śląski w Katowicach,
Katowice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JACEK NYCZ, Chorzów, PL
JAKUB WANTULOK, Wisła, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Mariusz Grzesiczak

PL 237226 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są hydroksydialdehydy pochodne 8-hydroksychinoliny lub jej analogu benzo[h]chinolino-10-olu, to jest odpowiednio 8-hydroksy-2-metylochinolino-5,7-dikarboaldehyd lub 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehyd, a także sposoby ich otrzymywania.

W literaturze chemicznej opisane są procedury syntezy dialdehydów pochodnych fenolu.

Natomiast nie jest znana metoda syntezy dialdehydów pochodnych 8-hydroksychinoliny lub jej analogu benzo[h]chinolino-10-olu.

Opisywane związki stanowią intrygujący temat badań, a dotychczasowe wyniki pozwalają przypuszczać, że możliwe jest znalezienie ich kolejnych pochodnych o bardziej interesujących właściwościach ze względu na obecność grupy metylowej oraz hydroksylowej. Grupa metylowa może podlegać wielu interesującym transformacjom chemicznym do aldehydów, kwasów karboksylowych czy też ulegać kondensacji Perkina. Ze względu na dużą moc donorową i bardzo dobre właściwości chelatujące związane z obecnością grupy hydroksylowej w sąsiedztwie atomu azotu, opisywane związki znajdują zastosowanie jako ligandy w chemii koordynacyjnej i w kompleksometrycznej analizie chemicznej [B. Machura, J. Milek, J. Kusz, J. Nycz, D. Tabak, *Polyhedron* 27 (2008) 1121–1130. S. Lytton, B. Mester, I. Dayan, H. Glickstein, J. Libman, A. Shanzer, Z. Cabantchik, *Blood* 81 (1993) 214–221. J. Phillips, *Chem. Rev.* 56 (1956) 271–297]. Natomiast sama grupa karbonylowa w strukturze opisywanych aldehydów może podlegać wielu transformacjom chemicznym. W reakcjach utleniająco-redukujących mogą być przekształcane zarówno w odpowiednie kwasy karboksylowe, jak i w alkohole.

Pochodne chinoliny są powszechnie stosowane w chemii. Stanowią produkt wyjściowy w syntezie barwników oraz środków farmaceutycznych [V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. Carlos Menendez, *Chem. Rev.* 111 (2011) 7157–7259]. Wzbudzają znaczne zainteresowanie ze względu na ich szerokie spektrum działania. Należy przede wszystkim podkreślić ich właściwości przeciwmalaryczne, przeciwprężniakowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne czy przeciwastmatyczne [J. M. Beale, J. H. Block, *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. R. Hawley, S. A. Ward, B. K. Park, *Pharmacol. Ther.* 77 (1998) 29–58. G. Blauer, M. Akkawi, W. Fleischhacker, R. Hiessbock, *Chirality* 10 (1998) 556–563. T. J. Egan, R. Hunter, C. H. Kaschula, H. M. Marques, A. Misplon, J. Walden, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 283–291. F. Zouhiri, J. F. Mouscadet, K. Mekouar, D. Desmaele, D. Savoure, H. Leh, F. Subra, M. Le Bret, C. Auclair, J. d'Angelo, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 1533–1540. Y. L. Chen, K. C. Fang, J. Y. Sheu, S. L. Hsu, C. C. Tzeng, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 2374–2377. G. Roma, M. Di Braccio, G. Grossi, F. Mattioli, M. Ghia, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 1021–1035. M. Maguire, K. Sheets, K. Mcvety, A. Spada, A. Zilberstein, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 2129–2137. O. Billker, V. Lindo, M. Panico, A.E. Etienne, T. Paxton, A. Dell, M. Rogers, R.E. Sinden, H.R. Morris, *Nature* 392 (1998) 289–292. R. Musiol, J. Jampilek, J.E. Nycz, M. Pesko, J. Carroll, K. Kralova, M. Vejsova, J. O'Mahony, A. Coffey, A. Mrozek, J. Polanski, *Molecules* 15 (2010) 288–304. W. Cieslik, R. Musiol, J. E. Nycz, J. Jampilek, M. Vejsova, M. Wolff, B. Machura, J. Polanski, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 6960–6968]. Są ważnymi syntetycznymi prekursorami wielu biologicznie aktywnych związków jak na przykład chlorochina, meflochina, prymachina czy chlorchinaldol. Pochodna kwasu 8-hydroksy-2-metylochinolino-7-karboksylowego stanowi prekursor kwasu 2-[(E)-2-(3,4-dihydroksy-5-metoksyfenylo)etenilo]-8-hydroksychinolino-7-karboksylowego (w skrócie nazwany FZ-41), który jest inhibitorem integrazy wirusa HIV-1 [F. Zouhiri, J. F. Mouscadet, K. Mekouar, D. Desmaele, D. Savoure, H. Leh, F. Subra, M. Le Bret, C. Auclair, J. d'Angelo, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 1533–1540. R. Musiol, J. Jampilek, J.E. Nycz, M. Pesko, J. Carroll, K. Kralova, M. Vejsova, J. O'Mahony, A. Coffey, A. Mrozek, J. Polanski, *Molecules* 15 (2010) 288–304. W. Cieslik, R. Musiol, J. E. Nycz, J. Jampilek, M. Vejsova, M. Wolff, B. Machura, J. Polanski, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 6960–6968]. Do tej grupy związków zaliczamy najbardziej znany fungicyd – chinoksyfen (5,7-dichloro-4-(4-fluorofenoksy)chinolina) stosowany do zwalczania białego mączystego nalotu, będącego wynikiem infekcji zbóż mącznikiem prawdziwym (*Blumeria graminis*) [D. W. Hollomon, I. Wheeler, K. Dixon, C. Longhurst, G. Skylakakis, *Pestic. Sci.* 51 (1997) 347–351. P. Cabras, A. Angioni, V. L. Garau, F. M. Pirisi, F. Cabitza, M. Pala, G. A. Farris, *J. Agric. Food Chem.* 48 (2000) 6128–6131. M. J. Fernández, J. Oliva, A. Barba, M. A. Cámara, *J. Agric. Food Chem.* 53 (2005) 6156–6161]. Wykazano również, że grupa pochodnych 4-fenoksychinoliny wykazuje selektywną aktywność, jako inhibitory receptora PDGF (ang. Platelet-Derived Growth Factor) oraz CDKs (ang. Cyclin-Dependent Kinases), dlatego też oczekuje się, że będą one użytecznymi chemoterapeutykami stosowanymi w leczeniu chorób nowotworowych [K. Kubo, T. Shimizu, S. Ohyama, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, Y. Kobayashi,

M. Yagi, T. Isoe, K. Nakamura, T. Osawa, T. Izawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 2935–2940. K. Kubo, S. Ohyama, T. Shimizu, A. Takami, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, M. Yagi, Y. Kobayashi, N. Iinuma, T. Isoe, K. Nakamura, H. Iijima, T. Osawa, T. Izawa, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 5117–5133]. Wiele pochodnych chinoliny stanowi produkt wyjściowy w syntezach barwników lub pigmentów, z których najważniejszą grupę stanowią barwniki cyjaninowe. Niektóre z nich stosowane były jako sensybilizatory emulsji fotograficznych, tak jak na przykład pinocyjanol, który handlowo występuje w postaci soli [L. G. S. Brooker, F. M. Hamer, C. E. K. Mees, *JOSA*23 (1933) 216–222].

Na świecie roczna produkcja pochodnych chinoliny wynosi przeszło 2000 ton, z czego głównie wytwarza się 8-hydroksychinolinę [G. Collin, H. Höke, *Quinoline and Isoquinoline*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley, 2000]. Kompleks 8-hydroksychinoliny z jonami glinu(III) stał się przełomowym elementem w produkcji wyświetlaczy typu OLED (ang. Organic Light-Emitting Diodes) ze względu na silne właściwości luminescencyjne [V. A. Montes, R. Pohl, J. Shinar, P. Anzenbacher, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 4523–4535]. Ponadto związki chelatowe chinoliny z metalami stosowane są również w kryminalistyce do wykrywania śladów użytkowania metalowych przedmiotów przez podejrzanych [G. Pierucci, P. Danesino, *Z. Für Rechtsmed.* 86 (1981) 245–248].

Dotychczas jednak nie zostały opisane proste i ogólne metody umożliwiające otrzymanie dialdehydów pochodnych 8-hydroksychinoliny lub jej analogu benzo[h]chinolino-10-olu.

Celem twórców niniejszego wynalazku było opracowanie nowych związków w postaci 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehydu oraz 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu, a także szybkich, wydajnych i przewidywalnych sposobów ich otrzymywania.

Istotę wynalazku stanowią następujące hydroksydialdehydy o budowie chemicznej przedstawionej ogólnym wzorem 2:

- będący pochodną 8-hydroksychinoliny 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehyd, gdzie R we wzorze 2 oznacza 2-metylopirydynę, lub
- będący pochodną benzo[h]chinolino-10-olu (analogu 8-hydroksychinoliny) 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehyd, gdzie R we wzorze 2 oznacza chinolinę.

Istotę wynalazku stanowi również sposób otrzymywania hydroksydialdehydów o budowie chemicznej przedstawionej ogólnym wzorem 2, to jest:

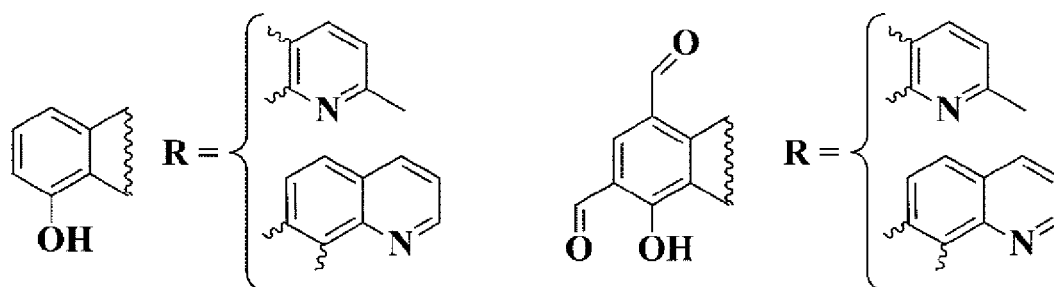
- będącego pochodną 8-hydroksychinoliny 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehydu, gdzie R we wzorze 2 oznacza 2-metylopirydynę, lub
- będącego pochodną benzo[h]chinolino-10-olu (analogu 8-hydroksychinoliny) 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu, gdzie R we wzorze 2 oznacza chinolinę,

polegający na tym, że w reaktorze przygotowuje się roztwór składający się ze związku o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w postaci 8-hydroksy-2-metylocholinoliny lub benzo[h]chinolin-10-olu, nadmiaru molowego urotropiny, oraz kwasu trifluorooctowego w ilości pozwalającej na uzyskanie roztworu, po czym tak otrzymany roztwór miesza się ogrzewając w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia kwasu trifluorooctowego, korzystnie 70°C, przez czas co najmniej 50 godzin, korzystnie 70 godzin, a następnie w temperaturze od 90 do 110°C, korzystnie 100°C przez kolejne od 2 do 4 godzin. Następnie otrzymaną zawiesinę zakwasza się za pomocą roztworu kwasu solnego o stężeniu od 1 do 45%, korzystnie 10% i całość ogrzewa w temperaturze od 90°C do 100°C, korzystnie w temperaturze wrzenia, przez co najmniej 1 godzinę. Otrzymaną zawiesinę ochładza się do temperatury pokojowej i alkalizuje się za pomocą wodnego roztworu NaOH lub KOH, korzystnie NaOH o stężeniu 10%. Powstały osad odsącza się, przemywa dużą ilością zimnej wody i suszy, korzystnie na powietrzu.

Korzystnie, tak otrzymany surowy produkt oczyszcza się w aparacie Soxhleta za pomocą CH₂Cl₂.

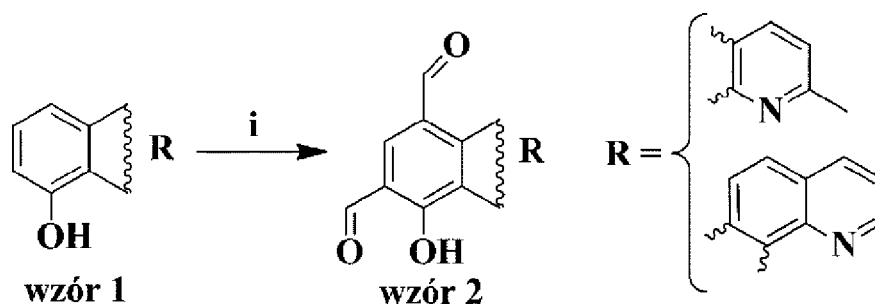
Korzystnie, tak powstały surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z etanolu lub metanolu.

Syntezę stanowiącą sposób otrzymywania 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehydu lub 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu według wynalazku przedstawiono na schemacie 1.



Wzór 1

Wzór 2



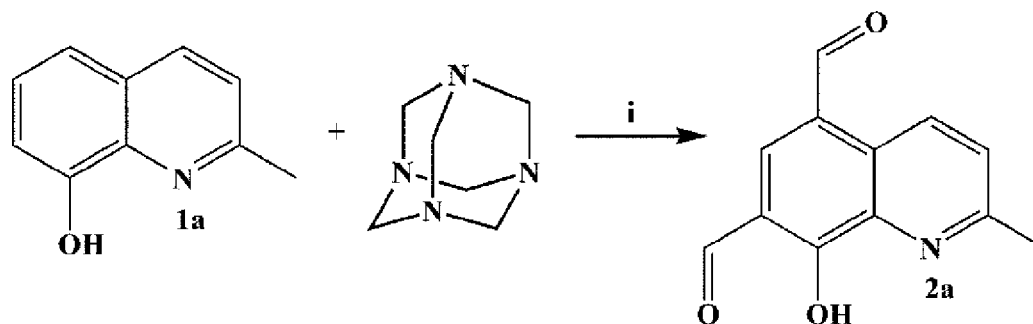
Schemat 1

Do podstawowych zalet sposobu otrzymywania 8-hydroksy-2-metylochinolino-5,7-dikarboaldehydu lub 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu według wynalazku należą jego wydajność i prostota. Ponadto odczynniki i substraty niezbędne do przeprowadzenia syntezy są łatwo dostępne w handlu, a proces oczyszczania związków otrzymanych według wynalazku jest prosty i tani. Nie trzeba oczyszczać produktów chromatograficznie, i wyodrębnić się je stosunkowo szybko. Zalety te powodują, że wynalazek nadaje się do łatwego i efektywnego zastosowania w przemyśle.

Rozwiązanie według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład 1

Sposób otrzymywania 8-hydroksy-2-metylochinolino-5,7-dikarboaldehydu (**2a**), przedstawiony na schemacie 2.



Schemat 2. Sposób otrzymywania 8-hydroksy-2-metylochinolino-5,7-dikarboaldehydu (**2a**), (i); kwas trifluorooctowy.

Do roztworu 8-hydroksy-2-metylocholinoliny (**1a**) (0,795 g, 5,0 mmol) sporządzonego w minimalnej ilości kwasu trifluorooctowego (7–8 mL) powoli dodano urotropinę (1,40 g, 10,0 mmol). Reagenty mieszano w temperaturze 70°C przez 70 godzin, a następnie w temperaturze 100°C przez kolejne 4 godziny. Następnie otrzymaną zawiesinę zakwaszono za pomocą kwasu solnego (10%, ~10 mL) i całość ogrzewano w temperaturze 100°C przez 1 godzinę. Otrzymaną zawiesinę ochłodzono do temperatury pokojowej i zalkalizowano za pomocą wodnego roztworu NaOH (10%, ~15 mL) do pH 6–7. Powstały osad odsączono, przemyto zimną wodą (3 x 50 mL) i suszono na powietrzu. Surowy produkt oczyszczono w aparacie Soxhleta za pomocą CH₂Cl₂. Tak otrzymany produkt oczyszczono dodatkowo przez krystalizację z etanolu otrzymując:

8-Hydroksy-2-metylocholinolino-5,7-dikarboaldehyd (2a) w postaci czerwonej substancji 0,16 g (0,74 mmol, 14,9%); t.t. > 360°C;

¹H NMR (DMSO-d₆; 400,2 MHz) δ = 2,85 (s, 3H, CH₃), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H, aromat), 8,29 (s, 1H, aromat), 9,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H, aromat), 9,95 (s, 1H, HC=O), 10,42 (s, 1H, HC=O);

¹³C{¹H} NMR (DMSO-d₆; 125,8 MHz) δ = 21,6, 115,6, 119,5, 128,0, 128,6, 137,8, 138,5, 139,0, 155,7, 167,2, 188,2, 191,5;

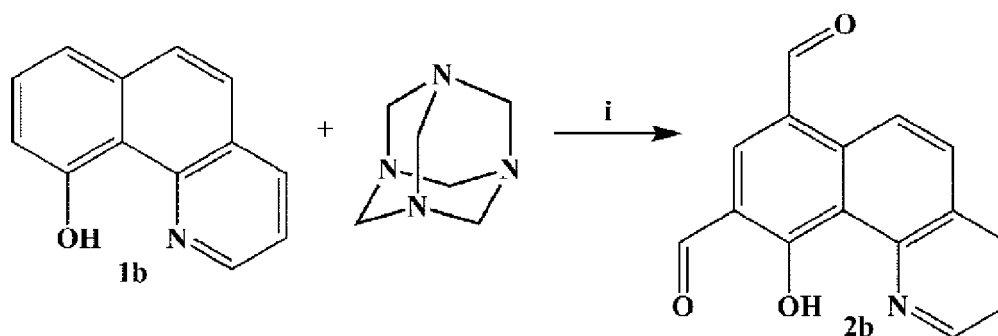
LCMS-IT-TOF: (M-H)⁻ = 214 (100%), M⁻ = 215 (10%); (M-HCO)⁻ = 186 (10%); (M-2HCO)⁻ = 157 (<1%);

HRMS (IT-TOF): m/z Obliczone dla C₁₂H₈NO₃ (M-H)⁻ = 214,0504, Znalezione 214,0496; UV-Vis (metanol; λ [nm] (log_ε)): 359 (3,65), 282 (3,91), 237 (3,59);

IR (KBr): 3423 ν_{OH}; 2965 ν_{CH}; 2847 ν_H; 2835 ν_{CH}; 1657 ν_{C=O}; 1458 ν_{C-H}; CCDC 1890715.

Przykład 2

Sposób otrzymywania 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu (**2b**), przedstawiony na schemacie 3.



Schemat 3. Sposób otrzymywania 10-hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu (**2b**), (i); kwas trifluorooctowy.

Do roztworu benzo [h] chinolin-10-olu (**1b**) (0,975 g, 5,0 mmol) sporządzonego w minimalnej ilości kwasu trifluorooctowego (7–8 mL) powoli dodano urotropinę (1,40 g, 10,0 mmol). Reagenty mieszano w temperaturze 72°C przez 100 godzin, a następnie w temperaturze 90°C przez kolejne 6 godzin. Następnie otrzymaną zawiesinę zakwaszono za pomocą kwasu solnego (10%, ~10 mL) i całość ogrzewano w temperaturze 100°C przez 1 godzinę. Otrzymaną zawiesinę ochłodzono do temperatury pokojowej i zalkalizowano za pomocą wodnego roztworu KOH (10%, ~10 mL) do pH 6–7. Powstały osad odsączono, przemyto zimną wodą (3 x 50 mL) i suszono na powietrzu. Surowy produkt oczyszczono w aparacie Soxhleta za pomocą CH₂Cl₂. Tak otrzymany produkt oczyszczono dodatkowo przez krystalizację z metanolu otrzymując:

10-Hydroksybenzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehyd (2b) w postaci czerwonej substancji 0,409 g (1,63 mmol, 32,6%); tem. rozkładu > 360°C;

¹H NMR (DMSO-d₆/KOD/D₂O; 400,2 MHz) δ = 7,51 (ddd, J = 8,1, 4,3, 1,5 Hz, 1H, aromat), 7,96 (1Hd, J = 9,0 Hz, 1H, aromat), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H, aromat), 8,26 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H, aromat), 8,89 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H, aromat), 9,20 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H, aromat), 9,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H, HC=O), 10,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H, HC=O);

¹³C{¹H} NMR (DMSO-d₆/KOD/D₂O; 125,8 MHz) δ = 115,1, 122,2, 123,8, 124,8, 126,1, 126,9, 132,3, 137,4, 140,0, 144,6, 148,1, 151,1, 182,0, 192,6, 192,7;

HRMS (ESI): m/z Obliczone dla $C_{15}H_9NO_3$ M^- = 251.05826, Znalezione 251.07750;

UV-Vis (metanol; λ [nm] ($\log \epsilon$)): 453 (2,41), 405 (3,22), 364 (3,38), 329 (3,46), 315 (3,48), 274 (3,96), 260 (4,03), 241 (4,02), 223 (4,01), 211 (4,04);

IR (KBr): 3423 ν_{OH} ; 3062 ν_{CH} ; 2877 ν_{CH} ; 1673 $\nu_{C=O}$; 1483 ν_{C-H}

Struktura opisanych związków została potwierdzona za pomocą technik NMR na spektrometrach: Bruker Avance 500 oraz 400 pracujących przy częstotliwościach 500,18 lub 400,13 MHz (1H), 125,78 lub 100,5 MHz (^{13}C); wartości przesunięć zostały podane w odniesieniu do zewnętrznych wzorców: TMS (1H , ^{13}C). Stałe sprzężenia podane zostały w Hz. Analizy MS zostały wykonane na spektrometrach Varian 500 MS (ESI) oraz Shimadzu CI. Widma FTIR zostały wykonane za pomocą spektrometru Perkin Elmer w zakresie 4000–450 cm^{-1} (KBr). Analiza rentgenostrukturalna została wykonana na dyfraktometrze Oxford Diffraction Gemini A Ultra dla promieniowania Mo K alfa i Cu K alfa i przystawkę CryoJet do utrzymania stałej temperatury próbki z zastosowaniem pakietu CrysAlis^{Pro}. Pomiary temperatury topnienia wykonano na aparacie MPA100 OptiMelt i nie były korygowane.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie jako prekursorzy wielu ważnych związków, w tym na przykład kwasów dikarboksylowych. Jedyny poznany przykład, to jest kwas chinolino-5,7-dikarboksylowy jest fragmentem inhibitora wirusa HIV-1. Ponieważ są to nowe związki mogą zyskać wiele cennych zastosowań, tak jak wszystkie aldehydy, a zwłaszcza pochodne chinoliny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Hydroksydialdehydy o budowie chemicznej przedstawionej ogólnym wzorem 2:
 - będący pochodną 8-hydroksychinoliny 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehyd, gdzie R we wzorze 2 oznacza 2-metylopirydynę, lub
 - będący pochodną benzo[h]chinolino-10-olu (analogu 8-hydroksychinoliny) 10-hydroksy-benzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehyd, gdzie R we wzorze 2 oznacza chinolinę.
2. Sposób otrzymywania hydroksydialdehydów o budowie chemicznej przedstawionej ogólnym wzorem 2, to jest:
 - będącego pochodną 8-hydroksychinoliny 8-hydroksy-2-metylocholino-5,7-dikarboaldehydu, gdzie R we wzorze 2 oznacza 2-metylopirydynę, lub
 - będącego pochodną benzo[h]chinolino-10-olu (analogu 8-hydroksychinoliny) 10-hydroksy-benzo[h]chinolino-7,9-dikarboaldehydu, gdzie R we wzorze 2 oznacza chinolinę,

znamienny tym, że w reaktorze przygotowuje się roztwór składający się ze związku o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w postaci 8-hydroksy-2-metylochinoliny lub benzo[h]chinolin-10-olu, nadmiaru molowego urotropiny, oraz kwasu trifluorooctowego w ilości pozwalającej na uzyskanie roztworu, po czym tak otrzymany roztwór miesza się ogrzewając w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia kwasu trifluorooctowego, korzystnie 70°C, przez czas co najmniej 50 godzin, korzystnie 70 godzin, a następnie w temperaturze od 90 do 110°C, korzystnie 100°C przez kolejne od 2 do 4 godzin, następnie otrzymaną zawiesinę zakwasza się za pomocą roztworu kwasu solnego o stężeniu od 1 do 45%, korzystnie 10% i całość ogrzewa w temperaturze od 90°C do 100°C, korzystnie w temperaturze wrzenia, przez co najmniej 1 godzinę, tak otrzymaną zawiesinę ochładza się do temperatury pokojowej i alkalinizuje się za pomocą wodnego roztworu NaOH lub KOH, korzystnie NaOH o stężeniu 10%, po czym powstały osad odsącza się, przemywa dużą ilością zimnej wody i suszy, korzystnie na powietrzu.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że otrzymany surowy produkt oczyszcza się w aparacie Soxhleta za pomocą CH_2Cl_2 .
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że otrzymany surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z etanolu lub metanolu.