

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 129 772

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 80 06 24 /P. 225213/

Pierwszeństwo: —

Zgłoszenie ogłoszono: 82 01 04

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 14

Int. Cl.³ C07D 311/16

Twórcy wynalazku: Helena Jóźwiak, Stanisław Kotlicki, Wiktor Pietrzak,
Paweł Guzicki

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "POLFA",
Pabianice /Polska/

SPOSÓB OCZYSZCZANIA 7-HYDROKSY-4-METYLOKUMARYNY

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania 7-hydroksy-4-metylokumaryny, związku posiadającego własności terapeutyczne, stosowanego w leczeniu chorób wątroby i dróg żółciowych.

Znany sposób oczyszczania 7-hydroksy-4-metylokumaryny, otrzymanej w wyniku reakcji kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym, polega na rozpuszczeniu w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego, wytrąceniu przez zakwaszenie i krystalizacji z etanolu. Metoda ta nie daje jednak związku zupełnie czystego, ponieważ jak wiadomo z publikacji /Indian J. Chem. 12/1974/ 6, 657/ obok produktu właściwego w wyniku kondensacji grupy hydroksylowej 7-hydroksy-4-metylokumaryny z obecnym w reakcji estrem acetylooctowym powstaje związek uboczny, a mianowicie 4, 4'-dwumetylokumaryno-7,6- π pyron. Mimo, że ten uboczny związek powstaje w niewielkiej ilości, to ze względu na stosowanie 7-hydroksy-4-metylokumaryny w terapii jest wysoce niepożądane, by substancja lecznicza zawierała związki uboczne.

Zbliżone własności 7-hydroksy-4-metylokumaryny i 4,4'-dwumetylokumaryno-7,6- π pyronu nie pozwalają na selektywne ich rozdzielenie powszechnie stosowanymi metodami. Oczyszczanie 7-hydroksy-4-metylokumaryny nawet przez kilkakrotną krystalizację jest mało efektywne i nieekonomiczne, ze względu na duże straty produktu. Obecnie stwierdzono, że zgodnie z wynalazkiem można selektywnie oddzielić produkt uboczny od 7-hydroksy-4-metylokumaryny przez ekstrakcję z wodnych roztworów alkalicznych rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą w ściśle określonym pH roztworu. Sposób według wynalazku umożliwia całkowite oczyszczenie 7-hydroksy-4-metylokumaryny prostymi środkami z wysoką wydajnością.

Badania własności obu związków wykazały, że istnieje określony przedział wartości pH roztworu, w którym uzyskuje się selektywne ich rozdzielenie. Zgodnie z wynalazkiem 7-hydroksy-4-metylokumarynę rozpuszcza się w wodnym środowisku alkalicznym tak, by pH roztworu zawarte było w granicach 8-10 i poddaje ekstrakcji rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą. W tych warunkach 7-hydroksy-4-metylokumaryna pozostaje w fazie wodnej, a 4,4'-dwumetylokumaryno-7,6- π pyron przechodzi do rozpuszczalnika.

Jako rozpuszczalniki stosuje się benzen, toluen, a zwłaszcza chlorobenzen. Wodny roztwór alkaliczny o określonym pH uzyskuje się przez rozpuszczenie odpowiedniej ilości wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie wodorotlenku sodowego lub potasowego w określonej ilości wody. Ekstrakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w czasie około 30 minut. Po rozdzielaniu faz roztwór wodny zobojętnia się kwasem, wydzielając oczyszczoną 7-hydroksy-4-metylokumarynę. W celu regeneracji rozpuszczalnika przemywa się go wodą, suszy np. bezwodnym siarczanem sodowym i poddaje destylacji.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w poniższym przykładzie.

P r z y k ł a d. W 800 ml wody destylowanej rozpuszcza się 20 g wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór ochładza się do 20°C i dodaje porcjami przy mieszaniu 80 g 7-hydroksy-4-metylokumaryny. W przypadku nierozpuszczenia się osadu 7-hydroksy-4-metylokumaryny należy dodać jeszcze tyle wodorotlenku sodowego aby uzyskać pH roztworu 8-10 /różowe zabarwienie żółcieni tiazolowej/ i całkowite rozpuszczenie osadu.

Do otrzymanego roztworu dodaje się 100 ml chlorobenzenu i miesza całość 30 minut. Następnie przelewa do rozdzielacza i pozostawia na około 0,5 godziny do rozdzielania się warstw. Dolną warstwę chlorobenzenową spuszcza się do zlewki i pozostawia do regeneracji. Warstwę wodną przenosi się do zlewki i dodaje stopniowo przy mieszaniu rozcieńczony kwas siarkowy około 10 %, celem zobojętnienia roztworu do pH około 7 i wytrącenia 7-hydroksy-4-metylokumaryny. Wydzielony osad sączy się i przemywa wodą do obojętnego odczynu przemylek. Po wysuszeniu otrzymuje się około 78 g oczyszczonego produktu.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób oczyszczania 7-hydroksy-4-metylokumaryny, otrzymanej w wyniku kondensacji rezo-rcyny z estrem acetylooctowym, z n a m i e n n y t y m , że 7-hydroksy-4-metylokumarynę rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorotlenków metali alkalicznych, a zwłaszcza w roztworze wodorotlenku sodowego i prowadzi ekstrakcję przy pH roztworu 8-10 za pomocą rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, zwłaszcza chlorobenzenu, po czym alkaliczny wodny roztwór zobojętnia się kwasem i wydziela czystą 7-hydroksy-4-metylokumarynę.