

Opublikowano dnia 20 lipca 1957 r.



60706 7/30

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 38551

Kl. 12 q, 24

Spofa spojené farmaceutické závody národní podnik*)

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania pochodnych kumaryny

Patent trwa od dnia 12 lipca 1954 r.

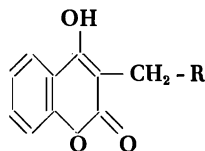
Pierwszeństwo: 23 lipca 1953 r. (Czechosłowacja)

Związki chemiczne, obniżające poziom protrombiny krwi, można stosować do dwóch celów, a mianowicie: jako środki przeciwdziałające koagulacji przy leczeniu ludzi, a poza tym jako trucizny na szczury, gdy ich działanie przeciwkoagulacyjne, wystarczająco silne, połączone jest z selektywną toksycznością w stosunku do szczurów.

Stwierdzono, że między różnymi pochodnymi kumaryny szczególnie aktywne są te pochodne 4-hydroksykumaryny, które posiadają w pozycji 3 wystarczająco wielki podstawnik, o słabej polarności i o małym powinowactwie do wody. Aktywność tych pochodnych może być jeszcze powiększona, jeżeli wyżej wzmiankowany podstawnik zawiera przy węglu gamma grupę karbonylową, na przykład grupę ketonową.

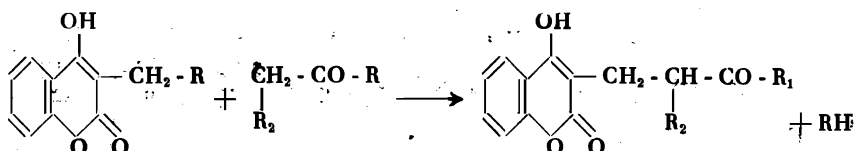
Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania pochodnych kumaryny, użytecznych bezpośrednio lub jako produkty pośrednie do wytwarzania innych pochodnych kumaryny, posiadających mniej lub więcej wybitną aktywność biologiczną.

Sposób według wynalazku polega na ogrzewaniu pochodnych 3-aminometylo-4-hydroksykumaryny o wzorze ogólnym:



w którym R oznacza resztę aminy alifatycznej lub cyklicznej, z ketonem, posiadającą co najmniej jeden atom wodoru w sąsiedztwie grupy ketonowej. Reakcja przebiega np. według równania:

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Zelimir Procházka.



a/ R = —N / CH₃/₂

b/ R = —N $\begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$ CH₂

Reakcję przeprowadza się w podwyższonej temperaturze np. 130—200°C.

W czasie ogrzewania wydziela się amina, a reszta cząsteczki przylacza się do ketonu, do węgla znajdującego się w sąsiedztwie grupy ketonowej (według wzoru podanego wyżej). Dla reakcji najwłaściwszą jest temperatura około 165°C, a czas ogrzewania 10—15 minut, zależnie od rodzaju użytego ketonu.

W celu wydzielenia produktu wlewa się produkt reakcji do rozcieńczonego ługu, ekstrahuje mieszaninę za pomocą rozpuszczalnika ograniczonego, a następnie strąca się produkt w cieczy wodnistej dodając odpowiedniego kwasu.

Jako keton może być użyty keton alifatyczny, alicykliczny, lub aromatyczny, prosty lub podstawiony, np. cykloheksanon, dekalon, tetralon, acetofenon, p-chloroacetofenon, propiofenon, o-hydroksyacetofenon lub podobne.

Ketony α, β - nie nasycone, np. chalkony, chromony, naftochinony itd. reagują w ten sam sposób.

Przykład I. 3-o-hydroksybenzoyloetylo-4-hydroksykumaryna. 5 g 3-dwumetyloaminometylo-4-hydroksykumaryny miesza się z 8 cm³ o-hydroksyacetofenonu i ogrzewa się mieszaninę w ciągu 10 minut w temperaturze 160°C. Pod koniec podnosi się temperaturę na przeciąg 2 minut do 170°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 200 cm³ ługu sodowego 50%-owego i ekstrahuje cieczą eterem. Warstwę wodną zobojętnia się do PH = 7, dodając rozcieńczonego kwasu solnego, następnie ekstrahuje się jeszcze raz eterem i zakwasza warstwę wodną kwasem solnym do PH = 3. Wydzielony osad odsącza się i suszy. Wydajność wynosi 44% teoretycznej.

Po kilkakrotnej krystalizacji z kwasu octowego i acetonu temperatura topnienia produktu wynosi 193—195°C.

Przykład II. 3-benzoyloetylo-4-hydroksykumaryna. 3 g 3-dwumetyloaminoetylo-4-hydroksykumaryny ogrzewa się z 4 cm³ acetofenonu w ciągu 6 minut, w temperaturze 160—170°C.

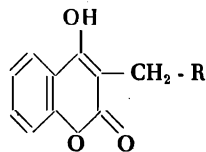
Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 100 cm³ ługu sodowego 50%-owego, ekstrahuje roztwór eterem, a następnie warstwę wodną zakwasza kwasem solnym. Wydzielony osad odsącza się i suszy. Wydajność wynosi 77%. Produkt przekształca się z acetonu. Jego temperatura topnienia wynosi 155°C.

Przykład III. 3-(2'-oksocykloheksylometylo)-4-hydroksykumaryna. Jedną część wagową 3-dwumetyloaminometylo-4-hydroksykumaryny miesza się z dwiema częściami wagowymi cykloheksanonu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 10 minut w temperaturze 160° C, podnosząc przy końcu temperaturę do 170° C. Dalej postępuje się tak, jak w przykładzie II. Otrzymany produkt posiada temperaturę topnienia 192° C.

Przykład IV. 3-(chromonylo)-3'-(metylo)-4-hydroksykumaryna. Dwie części wagowe 3-dwumetyloaminometylo-4-hydroksykumaryny miesza się z jedną częścią chromonu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 20 minut w temperaturze 170—190° C. Otrzymany produkt po przekształtowaniu z kwasu octowego topi się w temperaturze 245° C. Wydajność wynosi 80—90% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych kumaryny, znamienny tym, że pochodną 3-aminometylo-4-hydroksykumaryny o wzorze ogólnym:



w którym R oznacza resztę aminy alifatycznej lub cyklicznej, ogrzewa się z ketonem, posiadającym co najmniej jeden atom wodoru w sąsiedztwie grupy ketonowej, zwłaszcza z o-hydroksyacetofenonem, p-chloroacetofenonem, acetofenonem, cykloheksanonem, tetralonem, dekalonem,

propiofenonem, chromonem, naftochinonem, chalkonem lub podobnymi.

Spofa spojené farmaceutické
závody národník podnik

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych