

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

71 178

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q, 24

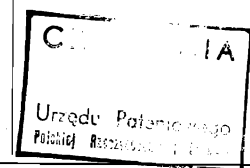
Zgłoszono: 16.09.1968 (P. 129 084)

Pierwszeństwo: 26.09.1967 Republika
Federalna
Niemiec

MKP C07d 7/28

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 05.10.1974



Twórcy wynalazku: Rudi Beyerle, Adolf Stachel, Rolf-Eberhard Nitz,
Klaus Resag, Eckhard Schraven i Heinrich Ritter

Uprawniony z patentu: Cessella Farbwerke Mainkur Aktiengesellschaft,
Frankfurt n/Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kumaryny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kumaryny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, R_2 oznaczają niższe grupy alkoksylowe w położeniach 6 i 7 lub 7 i 8, R_3 oznacza niższą grupę alkoksylową, m oznacza liczby 1, 2 lub 3, A_1 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o dwóch lub trzech atomach węgla, A_2 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2—4 atomach węgla, a Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i m mają wyżej podane znaczenie. Związki te mają cenne właściwości lecznicze.

Sposobem według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się z pochodnych kumaryny o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 , A_1 i A_2 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, przez acylowanie ich kwasem alkoksybenzoesowym o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 i m mają wyżej podane znaczenie, albo halogenkiem lub bezwodnikiem tego kwasu, przy czym reakcję tę prowadzi się w obecności środka wiążącego kwasy, stosując sposoby znane w innych procesach acylowania. Wariant sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodną kumaryny o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , A_1 i X mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się

2

z estrem chlorowcoalkilowym kwasu alkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 , A_2 i m mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, przy czym reakcję tę prowadzi się ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie odpowiednich monoestrów w przypadku, gdy ugrupowanie A_1 nie zawiera grupy hydroksylowej, zaś monoestrów i dwuestrów w przypadku, gdy ugrupowanie A_1 zawiera grupę hydroksylową. W tym ostatnim przypadku, stosując pierwszy z wymienionych sposobów i przy zastosowaniu 1 mola kwasu alkoksybenzoesowego lub jego funkcyjnej pochodnej otrzymuje się monoestry, a przy zastosowaniu 2 moli kwasu alkoksybenzoesowego lub jego funkcyjnej pochodnej otrzymuje się dwuestry.

W przypadku otrzymywania dwuestrów, estryfikację można również prowadzić dwustopniowo, przy czym w obu stopniach można stosować jako środki acylujące także różne kwasy alkoksybenzoesowe lub ich halogenki albo bezwodniki. W ten sposób wytwarza się mieszane dwuestry zawierające dwa różne rodniki acylowe. Drugi z wymienionych sposobów prowadzi najpierw do monoestrów, które jednakże, o ile ugrupowanie A_1 zawiera grupę hydroksylową dającą się acylować, można również przeprowadzać w dwuestry przy wprowadzeniu drugiego mola środka acylującego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze, a w szczególności odznaczają się one specyficznym działaniem rozszerzającym naczynia wieńcowe i w tym zakresie przewyższają znane substancje tego typu. Sole tych pochodnych są substancjami bezbarwnymi, krystalicznymi, łatwo rozpuszczającymi się w wodzie.

W celu otrzymania preparatów leczniczych w postaci tabletek związki te miesza się ze znanymi nośnikami lub rozcieńczalnikami, takimi jak skrobia, laktoza, talk itp. W celu otrzymania roztworów do iniekcji stosuje się na przykład chlorowodoriki pochodnych kumaryny, ze względu na ich przeważnie dobrą rozpuszczalność w wodzie. Oczywiście można wytwarzać roztwory do iniekcji również i z produktów nierozpuszczalnych w wodzie, stosując znane dyspergatory, emulgatory i/lub środki ułatwiające rozpuszczanie.

Przykład I. 37,6 g (0,1 mola) 3-[β-4'-β-hydroksyetylo/-piperazyno [1'] /-etylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny miesza się z 200 ml bezwodnego benzenu i do otrzymanej zawiesiny dodaje 10,1 g (0,1 mola) trójetyloaminy, po czym mieszając w temperaturze pokojowej wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 23 g (0,1 mola) chloro-3,4,5-trójmetoksybenzoilu i nadal miesza w ciągu 4–5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i odsąca na gorąco wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy.

Przesącz przemycia się wodą, 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem obniżonym za pomocą strumieniowej pompy wodnej w temperaturze 50°C. Pozostałość w postaci lepkiego oleju o barwie jasnożółtej rozpuszcza się w małej ilości octanu etylu i po dodaniu eterowego roztworu kwasu solnego do reakcji kwaśnej na czerwień Kongo otrzymuje się dwuchlorowodorek 3-[β-4'-β-3",4",5"-trójmetoksybenzoksyetylo/-piperazyno [1'] /-etylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny o wzorze 7, w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze rozkładu 239–240°C. Otrzymuje się 53 g produktu, co stanowi 82% wydajności teoretycznej. Stosowaną jako produkt wyjściowy 3-[β-4'-β-hydroksyetylo/-piperazyno [1'] /-etylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę można wykonać następująco:

a) 13 g (0,055 mola) 3-[β-hydroksyetylo/-4-metylo-7,8-dwuhydroksykumaryny, wytworzonej sposobem podanym w Chem. Ab. str. 54, 24690 g (1960), 40 ml lodowatego kwasu octowego i 36 ml 48% kwasu bromowodorowego miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 110–115°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do pięciokrotnej ilości wody i odsąca wytrącony osad. Jeszcze wilgotny produkt reakcji przekrystalizowuje się z lodowatego kwasu octowego. Otrzymuje się 14 g (85% wydajności teoretycznej) 3-[β-bromoetylo/-4-metylo-7,8-dwuhydroksykumaryny o temperaturze topnienia 190°C. W analogiczny sposób otrzymuje się następujące produkty:

3-[β-bromoetylo/-4-n-propylo-7,8-dwuhydroksykumarynę, temperatura topnienia 175–177°C;
3-[β-bromoetylo/-4-fenylo-7,8-dwuhydroksykumarynę, temperatura topnienia 211–213°C.

b) 15 g (0,05 mola) 3-[β-bromoetylo/-4-metylo-7,8-dwuhydroksykumaryny rozpuszcza się w 100 ml dioksanu i traktuje 25 g siarczanu dwumetylowego. W atmosferze gazowego azotu wkrapla się następnie w temperaturze 35–40°C roztwór 7 g wodorotlenku sodu w 20 ml wody i miesza w tej temperaturze aż do stwierdzenia braku reakcji alkalicznej.

Po ponownym dodaniu 25 g siarczanu dwumetylowego wkrapla się ponownie roztwór 7 g wodorotlenku sodu w 20 ml wody. Po stwierdzeniu zaniku reakcji alkalicznej, mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozcieńcza wodą. Wytrącony produkt reakcji rozpuszcza się w acetonie etylu i warstwę octanu etylu przemycia rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, a następnie suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymuje się 3-[β-bromoetylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 147–149°C.

Wydajność: 13 g = 79,3% wydajności teoretycznej.

Sposobem analogicznym do wyżej podanego otrzymuje się następujące półprodukty:

3-[β-bromoetylo/-4-n-propylo-7,8-dwumetoksykumarynę, temperatura topnienia 87–90°C,

3-[β-bromoetylo/-4-fenylo-7,8-dwumetoksykumarynę, temperatura topnienia 163–165°C.

c) 32,7 g (0,1 mola) 3-[β-bromoetylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny i 13 g (0,1 mola) N-β-hydroksyetylo/-piperazyny rozpuszcza się w 100 ml chlorobenzenu i po dodaniu 10,6 g (0,1 mola) bezwodnej sody, miesza w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się wydzielony bromek sodu i przesącz zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty surowy produkt poddaje się krystalizacji z małą ilością octanu etylu, odsąca i w celu dalszego oczyszczania przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 3-[β-4'-hydroksyetylo/-piperazyno [1'] /-etylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 210–212°C. Wydajność 34 g = 90% wydajności teoretycznej.

W analogiczny sposób otrzymuje się niżej podane półprodukty odpowiadające wzorowi ogólnemu 8, w którym R₁ i A₂ mają znaczenie podane w tablicy 1.

Tablica 1

R ₁	A ₂	Temperatura topnienia produktu
1	2	3
n-C ₈ H ₁₇	—CH ₂ CH ₂ —	234–236°C jako dwuchlorowodorek
CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	147–148°C
CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	120–121°C
n-C ₃ H ₇	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	133–135°C

cd. tablicy 1

1	2	3
$n-C_3H_7$	$-CH_2CH_2CH_2-$	123—125°C
$n-C_3H_7$	$-CH_2CH_2CH_2-$	200—203°C jako dwuchlorowo- dorek
C_6H_5	$-CH_2CH_2-$	233—235°C jako dwuchlorowo- dorek
C_6H_5	$-CH_2CH_2CH_2-$	85—87°C
C_6H_5	$-CH_2-CH/CH_3/-$	151—155°C
CH_3	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	95—97°C

W sposób analogiczny do podanego w niniejszym przykładzie, ustęp 1, można otrzymać z powyższych półproduktów następujące związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i A_2 mają znaczenie podane w tablicy 2.

Tablica 2

R_1	A_2	Temperatura topnienia lub rozkładu dwu- chlorowodoru
$n-C_3H_7$	$-CH_2CH_2-$	227°C
CH_3	$-CH_2-CH/CH_3/-$	146°C
CH_3	$-CH_2CH_2CH_2-$	238°C
$n-C_3H_7$	$-CH_2-CH/CH_3/-$	225°C
$n-C_3H_7$	$-CH_2CH_2CH_2-$	230°C
$n-C_3H_7$	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	227°C
C_6H_5	$-CH_2CH_2-$	228—230°C
C_6H_5	$-CH_2CH_2CH_2-$	104°C
C_6H_5	$-CH_2-CH/CH_3/-$	154°C
CH_3	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	226—228°C

Przykład II. 40,6 g (0,1 mola) 3-[γ -4'- β -hydroksyetylo/-piperazyno [1'] - β -hydroksypropylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny rozpuszcza się w 350 ml bezwodnego chloroformu i traktuje 10,1 g (0,1 mola) trójetyloaminy. Następnie mieszając wkrapla się w ciągu 1 godziny 23 (0,1 mola) chloru 3,4,5-trójmetoksybenzoilu rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego chloroformu. Po ustaniu egzotermicznej reakcji miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 40—50°C, po czym chłodzi, dodaje wody, oddziela fazę chloroformową i przemywa jeszcze raz wodą, 5% roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą. Po osuszeniu roztworu chloformowego nad wyprażonym siarczanem sodu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym wodnym kwasie solnym i w celu oczyszczenia roztwór ten ekstrahuje octanem etylu, a następnie alkalizuje węglanem potasu do wartości pH 9 i produkt reakcji w postaci oleju ekstrahuje octanem etylu. Roztwór w octanie etylu suszy się nad wyprażonym siarczanem sodu, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w około 100 ml bezwodnego metanolu. Przez dodanie metanolowego roztworu kwasu solnego otrzy-

muje się dwuchlorowodorek 3-[γ -4'- β -3",4",5"-trójmetoksybenzoksyetylo/-piperazyno- [1'] - β -hydroksypropylo-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny o wzorze 10, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze rozkładu 231—233°C (po przekształtowaniu z układu metanol-woda w stosunku 20 : 1).

Wydajność 59 g = 87% wydajności teoretycznej.

3-[γ -4'- β -hydroksyetylo/-piperazyno [1'] - β -hydroksypropylo]-4-metylo-7,8- dwumetoksykumarynę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się w ten sposób, że 28,4 g (0,1 mola) 3-[γ -chloro-/ β -hydroksy-propylo]-4-metylo-7,8- dwuhydroksy-/kumaryny wytworzonej przez kondensację α -acetylo- γ -chlorometylobutyrolaktonu z pirogalolem, sposobem podanym w brytyjskim opisie patentowym nr 1 044 608, rozpuszcza się ogrzewając w 200 ml dioksanu, chłodzi do temperatury około 40°C, dodaje 40 g siarczanu dwumetylowego, wkrapla mieszając w atmosferze azotu roztwór 42 g węglanu potasu w 80 ml wody i miesza do zaniku żółtego zabarwienia przy zadaniu pobranej próbki rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, co następuje po 2—3 godzinach.

Przy rozcieńczaniu wodą wydziela się produkt reakcji w postaci bezbarwnych igieł. Odsączony produkt rozpuszcza się w chloroformie, roztwór przemywa rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i suszy. Po zatężeniu roztworu chloroformowego otrzymuje się 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 142—144°C. Wydajność: 27 g = 86,5% wydajności teoretycznej. W sposób analogiczny otrzymuje się: 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-n-propylo-7,8 dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 136—137°C, 3-/ γ -chloro- β -hydroksypropylo/-4-fenilo- 7,8-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 142°C i 3-/ γ -chloro- β -hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 136—138°C.

31,2 g (0,1 mola) 3-/ γ -chloro- β -hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny oraz 13 g N- β -hydroksyetylo/-piperazyny rozpuszcza się w 150 ml chlorobenzenu i po dodaniu 11 g bezwodnej sody miesza w ciągu 7 godzin w temperaturze 120°C. Po ochłodzeniu odsąca się wydzieloną sól kuchenną i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt miesza się, w celu dalszego oczyszczenia, z 100 ml octanu etylu, odsąca i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3-[γ -4'- β -hydroksyetylo/-piperazyno [1'] - β -hydroksypropylo]-4-metylo-7,8- dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 142—145°C. Wydajność: 31,3 g = 77% wydajności teoretycznej. W analogiczny sposób wytwarza się półprodukty o wzorze ogólnym 11, w którym R_1 , R_2 i A_2 mają znaczenie podane w tablicy 3.

Przykład III. 40,6 g (0,1 mola) 3-/ γ -4'- β -hydroksyetylo/-piperazyno [1'] - β -hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumaryny rozpuszcza się w 350 ml bezwodnego chloroformu i dodaje 20,2 g (0,2 mola) trójetyloaminy, po czym mieszając wkrapla się w ciągu 2 godzin 46 g (0,2 mola) chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu rozpuszczonego w 200 ml

Tablica 3

R ₁	R ₂	A ₂	Temperatura topnienia produktu
1	2	3	4
CH ₃	CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	112—114°C
CH ₃	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	123—125°C
CH ₃	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	84—86°C
nC ₃ H ₇	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —	126—128°C
nC ₃ H ₇	CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	220°C temp. rozkładu dwuchlorowodorku
nC ₃ H ₇	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	98—100°C
nC ₃ H ₇	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	225°C
C ₆ H ₅	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —	118—119°C
C ₆ H ₅	CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ /CH ₃ /—	178—180°C temp. topn. dwuchlorowodorku
C ₆ H ₅	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	135°C temp. rozkładu dwuchlorowodorku
CH ₃	C ₂ H ₅ O	—CH ₂ CH ₂ —	238—240°C temp. topn. dwuchlorowodorku

bezwodnego chloroformu. Temperatura mieszaniny wzrasta przy tym do około 50°C. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 40—50°C, po czym postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II otrzymuje się dwuchlorowodorek dwu-
estru o wzorze 12 w postaci bezbarwnych kryszta-
łów o temperaturze rozkładu 158°C (po przekrystal-
lizowaniu z metanolu). Otrzymuje się 70 g pro-
duktu, co stanowi 82% wydajności teoretycznej.
Dwuester ten można otrzymać także przez reakcję
monoestru otrzymanego według przykładu II z
chlorkiem 3,4,5-trójetoksybenzoilu w środowisku
chloroformu przy dodatku trójetiloaminy.

Przykład IV. 36,2 g (0,1 mola) 3-/γ-piperazy-
no [1']-β-hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-dwumeto-
ksykumaryny rozpuszcza się w 100 ml chloroben-
zenu i po dodaniu 13,8 g (0,1 mola) węglanu po-
tasu, mieszając wkrapla w ciągu 1 godziny w tem-
peraturze 50—60°C roztwór 29 g (0,1 mola) estru
γ-chloropropylowego kwasu 3,4,5-trójetoksyben-
zoowego. Następnie miesza się w ciągu 12 go-
dzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną,
po czym odsącza na gorąco od składników nie-
rozpuszczalnych i z przesączu odparowuje rozpu-
szczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dal-
szej obróbce jak w przykładzie II otrzymuje się
3-/γ-4'-β-3'',4'',5''-trójetoksybenzoksypropylo/-pi-
perazylo [1']-β-hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-

-dwumetoksykumarynę o wzorze 13, w postaci bez-
barwnych kryształów o temperaturze rozkładu
225°C. Otrzymuje się 50 g produktu, co stanowi
73% wydajności teoretycznej. Stosowaną w niniej-
szym przykładzie 3-/γ-piperazylo [1']-β-hydroksy-
propylo/-4-metylo-7,8-dwumetoksykumarynę wy-
tworza się w ten sposób, że 86 g (1,0 mol) bez-
wodnej destylowanej piperazyliny rozpuszcza się w
150 ml chlorobenzenu i po dodaniu 11 g sody
ogrzewa do temperatury 120°C. Do mieszaniny
wkrapla się mieszając roztwór 31 g (0,1 mola) 3-/
γ-chloro-β-hydroksypropylo/-4-metylo-7,8- dwume-
toksykumaryny w 150 ml chlorobenzenu, następnie
miesza dalej w ciągu 12 godzin w temperaturze
120°C. Po odsączeniu przesącz zateża się, po czym
oddestylowuje główną ilość piperazyliny będącej w
nadmiarze. Pozostałość traktuje się wodą i po do-
daniu węglanu potasu ekstrahuje chlorkiem me-
tylenu. Po osuszeniu warstwę chlorku metylenu
zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawia
do krystalizacji. Otrzymuje się 3-/γ-piperazy-
no [1']-β-hydroksypropylo/-4-metylo-7,8-dwume-
toksykumarynę w postaci bezbarwnych igieł o tem-
peraturze topnienia 124—126°C.

Wydajność: 19 g = 52,5% wydajności teoretycz-
nej.

W analogiczny sposób jak w przykładach II, III
i IV otrzymuje się związki o wzorze 14, w którym
symbole mają znaczenia podane w tablicy 4.

Tablica 4

R ₁	R ₂	Y	A ₂	—R ₂ /m	Temperatura topnienia lub rozkładu dwu-chlorowodorku
1	2	3	4	5	6
CH ₃	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ /	248°C
nC ₃ H ₇	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ /	200°C
nC ₃ H ₇	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ /	195°C
nC ₃ H ₇	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ /	235°C

1	2	3	4	5	6
C ₆ H ₅	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	185°C
C ₆ H ₅	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	215°C
C ₆ H ₅	CH ₃ O	—OH	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	198°C
CH ₃	CH ₃ O	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	162°C
CH ₃	CH ₃ O	wzór 15	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	3,4,5/OCH ₃ / ₃	151°C
CH ₃	CH ₃ O	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	160°C
nC ₃ H ₇	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	166°C
nC ₃ H ₇	OCH ₃		—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	170°C
nC ₃ H ₇	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	3,4,5/OCH ₃ / ₃	172°C
nC ₃ H ₇	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	178°C
C ₆ H ₅	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	141°C
C ₆ H ₅	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	152°C
C ₆ H ₅	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	3,4,5/OCH ₃ / ₃	149°C
C ₆ H ₅	OCH ₃	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	161°C
CH ₃	OCH ₃	wzór 16	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	160°C
CH ₃	OCH ₃	wzór 17	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	162°C
CH ₃	OC ₂ H ₅	wzór 15	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	130°C
CH ₃	OCH ₃	wzór 17	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	210°C
CH ₃	OCH ₃	wzór	—CH ₂ CH ₂ —	3,4,5/OCH ₃ / ₃	200°C

Przykład V. 37,6 g (0,1 mola) 3-[β-4'-β-hydroksyetylo/-piperazyno [1'] -etylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny miesza się z 200 ml bezwodnego benzenu i do otrzymanej zawiesiny dodaje 10,1 g (0,1 mola) trójetiloaminy, po czym mieszając w temperaturze pokojowej, wkrapla w ciągu 30 minut roztwór 23 g (0,1 mola) chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 100 ml bezwodnego benzenu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 4—5 godzin, a następnie utrzymuje w ciągu 2 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odsącza na gorąco chlorowodorek trójetiloaminy. Przesącz przemywa się wodą, 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość w postaci lepkiego oleju i barwie jasnożółtej rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Otrzymany roztwór ekstrahuje się octanem etylu, klarowną fazę wodną alkalizuje za pomocą węglanu potasu i ekstrahuje ponownie octanem etylu. Otrzymany roztwór w octanie etylu przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, po czym zateża do objętości około 50 ml i pozostałość traktuje eterowym roztworem kwasu solnego aż do otrzymania kwaśnej reakcji na czerwień Kongo.

Wydzielony dwuchlorowodorek 3-β-4'-β-3",4"-5"-trójetmetoksybenzoksyetylo/-piperazyno 1'-etylo-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny o wzorze 18 wykazuje po przekształceniu bezwodnego metanolu temperaturę rozkładu 224°C. Wydajność: 47 g = 73% wydajności teoretycznej.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 3-β-4'-hydroksyetylo/-piperazyno [1'] -etylo-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę wytwarza się następującymi sposobami:

a) 13 g (0,055 mola) 3-β-hydroksyetylo/-4-metylo-6,7-dwuhydroksykumaryny, wytworzonej przez kondensację trójacetobenzenu z α-acetylobutyrolaktonem sposobem analogicznym do podanego w

Chem. Ab, str. 54, 2469 (1960), 40 ml octanu etylu i 36 ml 48% kwasu bromowodorowego miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 110—115°C. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do pięciokrotnej ilości wody i odsącza wytrącony osad. Wilgotny produkt reakcji przekształca się z octanu etylu. Otrzymuje się 12 g (73% teorii) 3-β-bromoetylo/-4-metylo-6,7-dwuhydroksykumaryny o temperaturze topnienia 226°C.

W sposób analogiczny wytwarza się następujące produkty: 3-β-bromoetylo/-4, n-propylo-6,7-dwuhydroksykumarynę, temperatura topnienia 250—252°C i 3-β-bromoetylo/-4-fenilo-6,7-hydroksykumarynę o temperaturze topnienia 255°C.

b) 15 g (0,05 mola) 3-β-bromoetylo/-4-metylo-6,7-dwuhydroksykumaryny rozpuszcza się w 100 ml dioksanu i zadaje 25 g siarczanu dwumetylowego, po czym mieszając w atmosferze azotu wkrapla się w temperaturze 35—40°C roztwór 7 g wodorotlenku sodowego w 20 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 35—40°C do zaniku reakcji alkalicznej. Po dalszym dodaniu 25 g siarczanu dwumetylowego wkrapla się ponownie roztwór 7 g wodorotlenku sodowego w 20 ml wody i po zaniku reakcji alkalicznej mieszaninę zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozcieńcza wodą. Wytrącony produkt reakcji rozpuszcza się w octanie etylu i warstwę octanu etylu przemywa rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym. Warstwę octanu etylu suszy się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3-β-bromoetylo/-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 215—216°C. Wydajność 10 g = 61% wydajności teoretycznej.

Sposobem wyżej podanym otrzymuje się następujące półprodukty: 3-β-bromoetylo/-4-n-propylo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 115—117°C, 3-β-bromoetylo/-4-fenilo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 190—191°C.

c) 32,7 g (0,1 mola) 3- β -bromoetylo-/4-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny i 13 g (0,1 mola) N- β -hydroksyetylo-/piperazyny rozpuszcza się w 100 ml chlorobenzenu i po dodaniu 10,6 g (0,1 mola) bezwodnej sody miesza w temperaturze wrzenia w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się wydzielony bromek sodu i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt w postaci krystalicznej miesza się z niewielką ilością octanu etylu, odsąca i przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 3- β -4'-hydroksyetylo-/piperazyno [1'] /-etylo-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 128–130°C. Wydajność: 32 g = 85% wydajności teoretycznej.

W sposób analogiczny otrzymuje się półprodukt o wzorze ogólnym 19, w którym R₁ i A₂ mają znaczenie podane w tablicy 5.

Tablica 5

R ₁	— A ₂ —	Temperatura topnienia produktu
CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	108—110°C
CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —	147—148°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	115—117°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ —	133—135°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —	125—127°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	116—118°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ —	142—143°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	127—128°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	151—152°C

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w ustępie 1 niniejszego przykładu można otrzymać z wyżej podanych półproduktów związki o wzorze 20, w którym R₁ i A₂ mają znaczenie podane w tablicy 6.

Tablica 6

R ₁	— A ₂ —	Temperatura topnienia lub rozkładu produktu
CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	186°C
CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	235°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ —	232°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	206°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —	236°C
nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	215°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ —	120°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	152°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH/CH ₃ —	158°C

Przykład VI. 42,0 g (0,1 mola) 3-[γ -4'- γ -hydroksypropylo-/piperazyno [1'] /- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny rozpuszcza się w 300 ml bezwodnego chloroformu i dodaje 20,2 g (0,2 mola) trójetyloaminy. Następnie miesza-

jąc wkrapla się w ciągu 2 godzin roztwór 46 g (0,2 mola) chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu w 100 ml bezwodnego chloroformu, przy czym temperatura mieszaniny wzrasta do około 45°C. Po ustaniu reakcji egzotermicznej miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 40–50°C, po czym przemycza mieszaninę, następnie wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i w końcu ponownie wodą i postępując dalej w sposób opisany w przykładzie V otrzymuje dwuchlorowodorek 3-[γ -4'- γ -3",4",5"-trójmetoksybenzoksypopylo-/piperazyno [1'] /- β -3",4",5"-trójmetoksybenzoksypopylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny o wzorze 21, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze rozkładu 188°C. Wydajność: 69 g = 78,5% wydajności teoretycznej.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 3-[γ -4'- γ -hydroksypropylo-/piperazyno [1'] /- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę wytwarza się w ten sposób, że 28,4 g (0,1 mola) 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwuhydroksykumaryny wytworzonej sposobem podanym w brytyjskim opisie patentowym nr 1 014 608 przez kondensację α -acetylo- γ -chlorometylo-butyrolaktanu z 1,2,3-trójacetoksybenzenem rozpuszcza się ogrzewając w 200 ml dioksanu, po czym chłodzi do temperatury 40°C, dodaje 40 g siarczanu dwumetylowego i w atmosferze azotu wkrapla roztwór 42 g węglanu potasu w 80 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 40°C do zaniku żółtego zabarwienia przy zadaniu pobranej próbki rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, co następuje po 2–4 godzinach. Przy rozcieńczeniu wodą wydziela się produkt reakcji w postaci bezbarwnych igieł. W celu oczyszczenia, odsączony produkt rozpuszcza się w chloroformie, roztwór przemycza rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i suszy. Po odparowaniu roztworu otrzymuje się 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 184–185°C. Wydajność: 24,8 g = 79% wydajności teoretycznej. W analogiczny sposób otrzymuje się 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-n-propylo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 132°C i 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-fenilo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 100°C.

31,2 g (0,1 mola) 3-[γ -chloro- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumaryny i 14,4 g N- γ -hydroksypropylo-/piperazyny rozpuszcza się w 150 ml chlorobenzenu i po dodaniu 11 g bezwodnej sody miesza w ciągu 7 godzin w temperaturze 120°C. Po ochłodzeniu odsąca się wydzieloną sól kuchenną i zateża przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt, który wykrystalizowuje po zateżeniu, miesza się z 100 ml octanu etylu, odsąca i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3-[γ -4'- γ -hydroksypropylo-/piperazyno [1'] /- β -hydroksypropylo]-4-metylo-6,7-dwumetoksykumarynę o temperaturze topnienia 148–151°C. Otrzymuje się 30 g produktu, co stanowi 71,5% wydajności teoretycznej. W analogiczny sposób wytwarza się związki o wzorze ogólnym 22, w którym R₁ i A₂ mają znaczenie podane w tablicy 7.

Tablica 7

R ₁	—A ₂ —	Temperatura topnienia produktu
CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	200—202°C
CH ₃	—CH ₂ CH ₂ —	153—155°C
CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	204—106°C
n-C ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ —	242—244°C jako dwuchlorowodorek
n-C ₃ H ₇	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	140—141°C
n-C ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	132—137°C
n-C ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	97—99°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ —	133°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	224—225°C jako dwuchlorowodorek
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	116—118°C
C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	124°C

W analogiczny sposób jak w części 1 przykładu VI wytwarza się związki o wzorze ogólnym 23, w którym symbole R₁ i A₂ mają znaczenie podane w tablicy 8.

Tablica 8

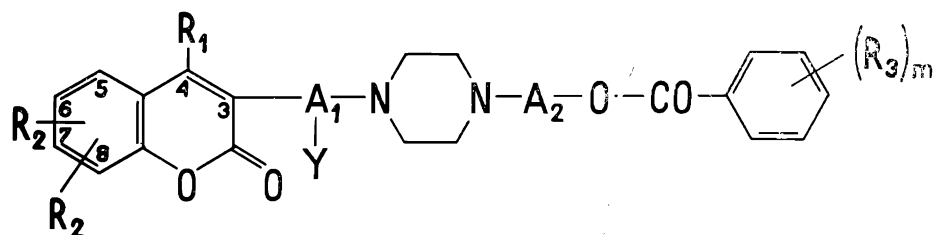
R ₁	—A ₂ —	Temperatura topnienia lub rozkładu dwuchlorowodoru produktu
1	2	3
CH ₃	—CH ₂ —CH/CH ₃ /—	160°C
CH ₃	CH ₂ CH ₂ —	158°C
CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	130°C

cd. tablicy 8

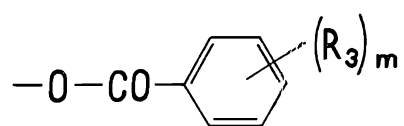
	1	2	3
5	nC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ —	155°C
	nC ₃ H ₇	—CH ₂ —CH ₂ /CH ₃ /—	160°C
	nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	158°C
	nC ₃ H ₇	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	148°C
	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ —	172°C
	C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	165°C
10	C ₆ H ₅	—CH ₂ CH/CH ₃ /—	167°C
	C ₆ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	148°C

Zastrzeżenie patentowe

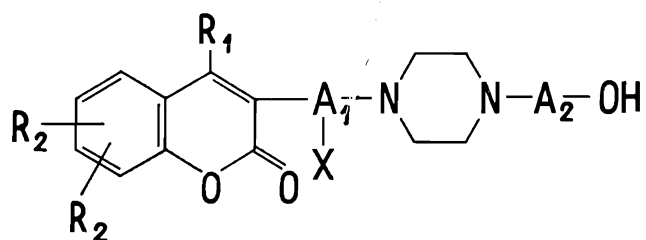
15 Sposób wytwarzania nowych pochodnych kumaryny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, R₂ oznaczają niższe grupy alkoksylowe w położeniu 6 i 7 lub 7 i 8, R₃ oznacza niższą grupę alkoksylową, m oznacza liczbę 1, 2 lub 3, A₁ oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2 lub 3 atomach węgla, A₂ oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2—4 atomach węgla, a Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₃ i m mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że 20 pochodną kumaryny o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂, R₃, A₁ i A₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, acyluje się kwasem alkoksybenzoesowym o ogólnym wzorze 4, w którym R₃ i m mają 25 wyżej podane znaczenie, lub halogenkiem albo bezwodnikiem tego kwasu, prowadząc reakcję acylowania znaną metodą w obecności środka mającego zdolność wiązania kwasów, albo też pochodną kumaryny o wzorze ogólnym 5, w którym R₁, R₂, A₁ i X mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z estrem chlorowcoalkilowym kwasu alkoksybenzoesowego o ogólnym wzorze 6, w którym 30 R₃, A₂ i m mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, prowadząc reakcję ewentualnie w obecności środka mającego zdolność wiązania kwasów.



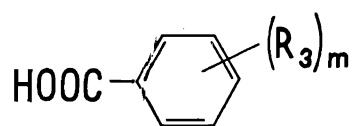
Wzór 1



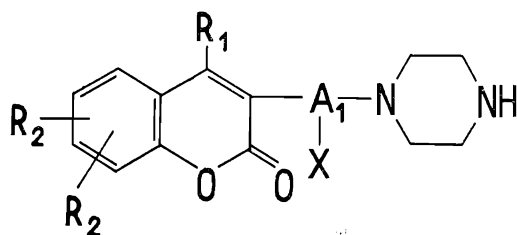
Wzór 2



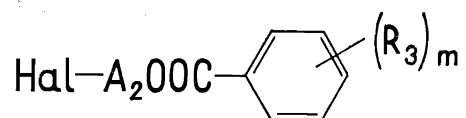
Wzór 3



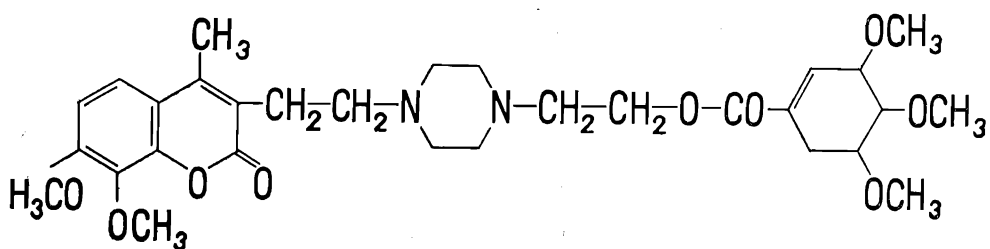
Wzór 4



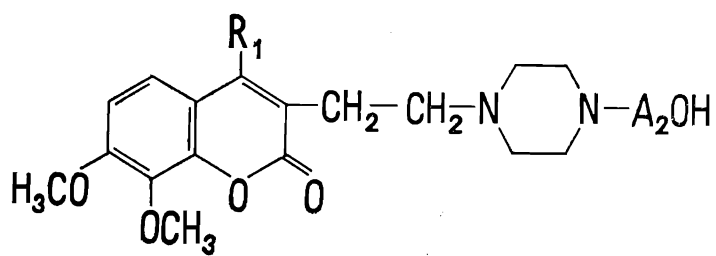
Wzór 5



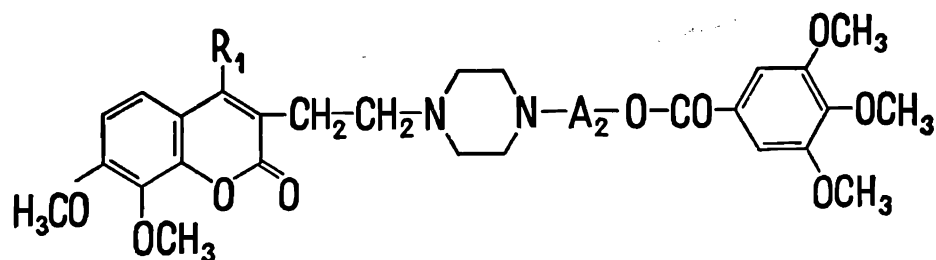
Wzór 6



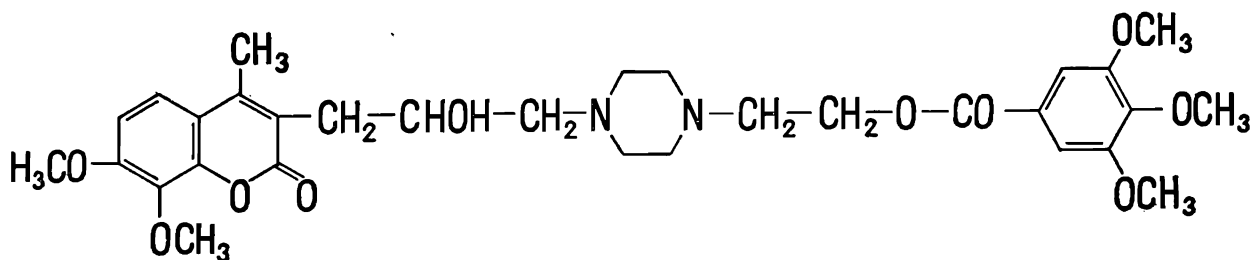
Wzór 7



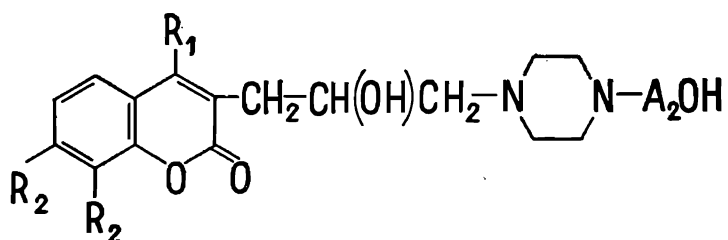
Wzór 8



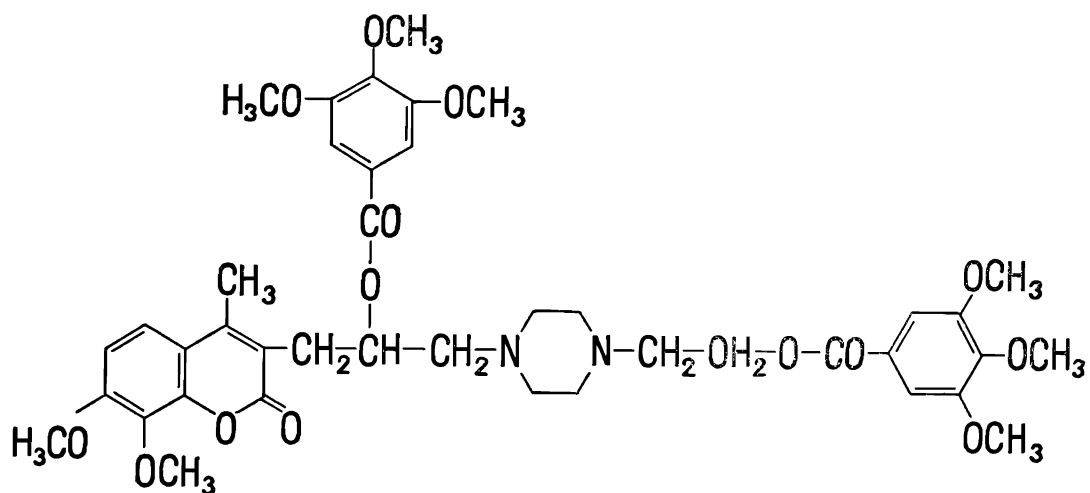
Wzór 9



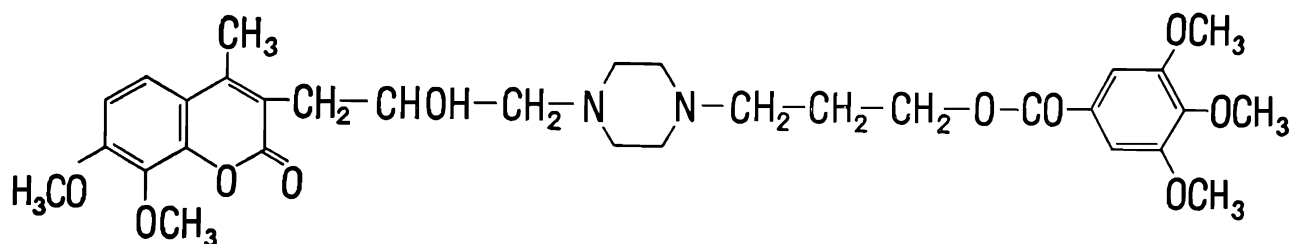
Wzór 10



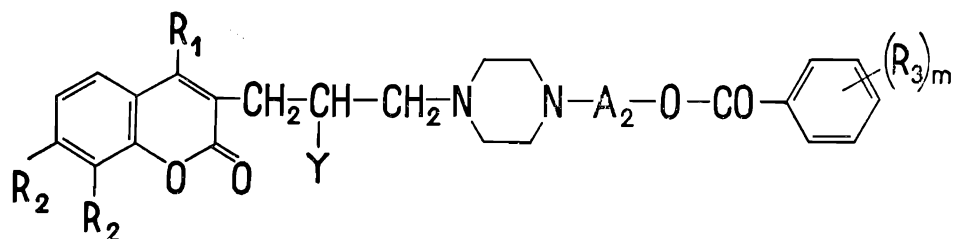
Wzór 11



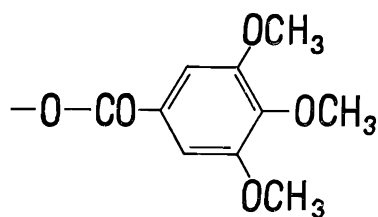
Wzór 12



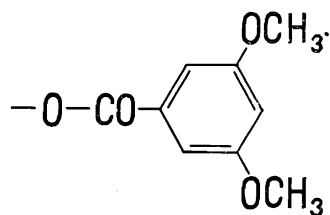
Wzór 13



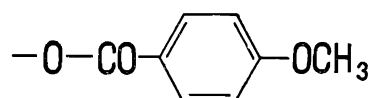
Wzór 14



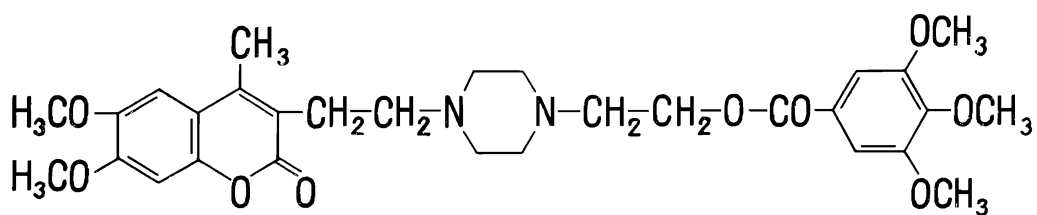
Wzór 15



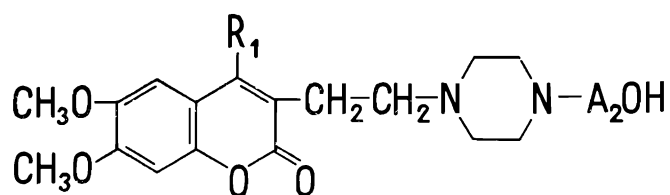
Wzór 16



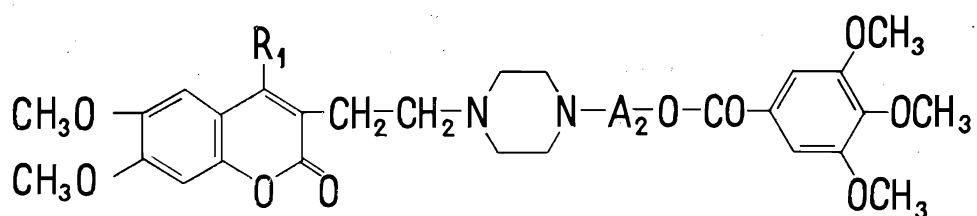
Wzór 17



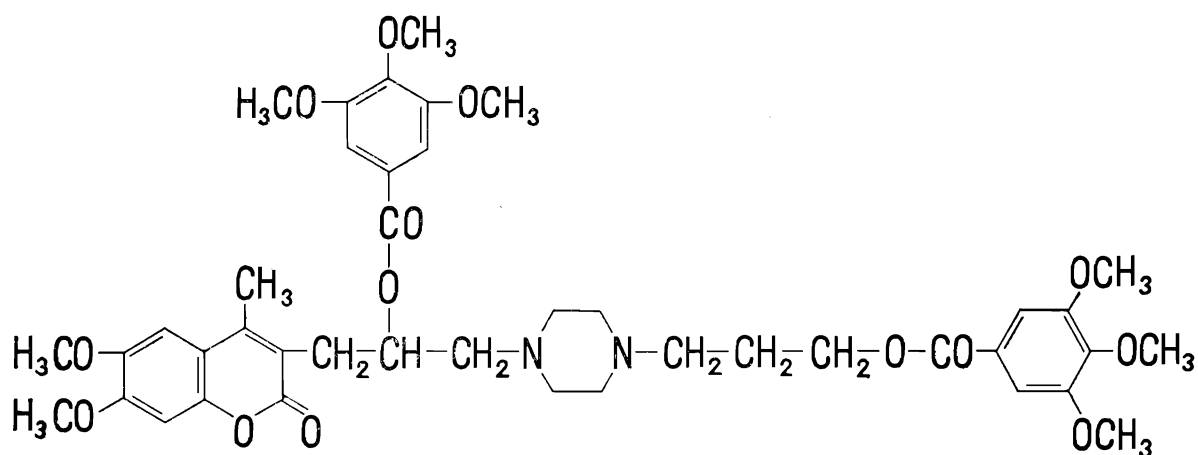
Wzór 18



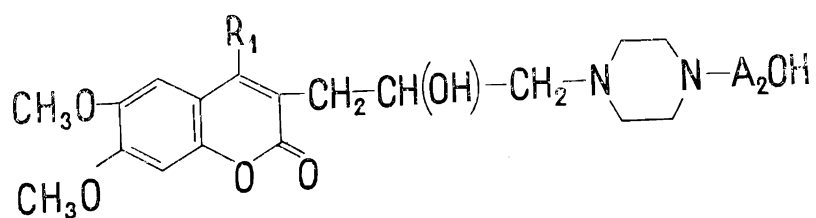
Wzór 19



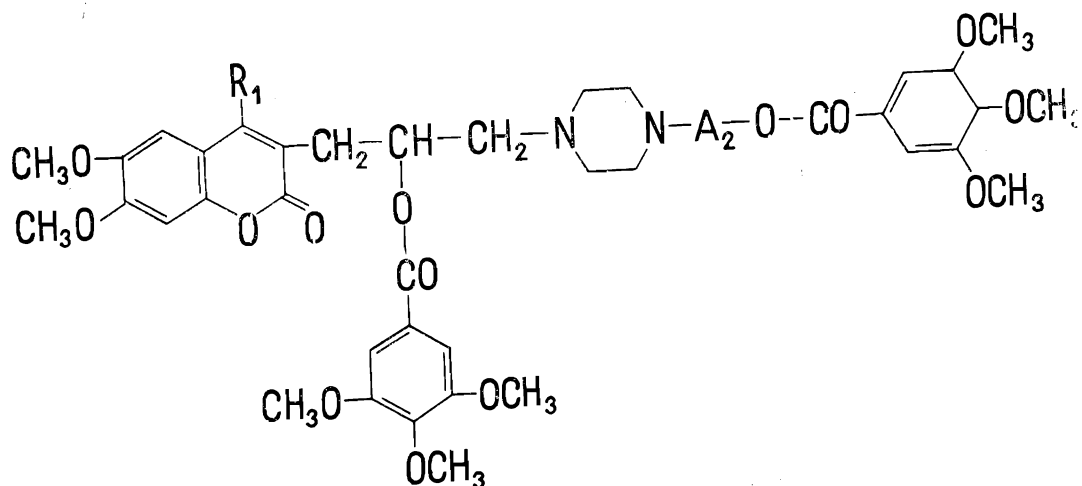
Wzór 20



Wzór 21



Wzór 22



Wzór 23