
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001517**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van alfa-lager-alkylfurocoumarines en nieuwe tussenprodukten, die daarbij worden gebruikt.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D493/04.
- ⑦1 Aanvrager: Thomas C. Elder, Inc. te Hamilton, Indiana, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8001517.
- ②2 Ingediend 14 maart 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 15 maart 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 20935 .
- ②3 - -
- ⑥1 - -
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 17 september 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van α -lager-alkylfurocoumarines en nieuwe tussenprodukten, die daarbij worden gebruikt.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van α -lager-alkylfurocoumarines en nieuwe tussenprodukten, die daarbij worden gebruikt.

Fenolen kunnen worden omgezet tot α -methylbenzo-
5 furaanderivaten door middel van een vijf-trapssynthese, die O-allylering, Claisen omlegging tot een o-allylfenol, acetylering van de fenolische hydroxylgroep, additie van halogeen aan de allylische dubbele band en cyclisatie in een alkalisch alcoholisch milieu omvat, zie L. Claisen, Ann., 418, 69 (1919)
10 en Ber., 53, 322 (1920). Deze methode is met succes toegepast om 7-hydroxycoumarines om te zetten in α -methylfurocoumarines, zie K.D. Kaufman, J. ORG. CHEM., 26, 117 (1961) en het Amerikaanse octrooischrift 3.201.421, met inbegrip van 4,5',8-trimethylpsoraleen, dat was verkregen uit 4,8-dimethyl-7-hydroxy-
15 coumarine in een totale opbrengst van 28 %. Trimethylpsoraleen, generische naam trioxsalen, is uitgebreid toegepast met UV-bestraling bij de behandeling van vitiligo, zie T.B. Fitzpatrick, J.A. Parrish en M.A. Pathak, in "Sunlight and Man", University of Tokyo Press, Tokyo, Japan, 1974, blz. 783-791 en
20 is aanbevolen bij de therapie van psoriasis, zie S.W. Becker, Aust. J. Derm., 18, 15-19 (1977). Een gemakkelijke en efficiënte synthese van α -lager-alkylfurocoumarinen is daarom in deze tijd van praktisch belang.

De uitvinding heeft daarom ten doel een verbeterde
25 werkwijze te verschaffen voor de bereiding van α -lager-alkylfurocoumarines. Verder heeft de uitvinding ten doel nieuwe verbindingen te verschaffen, die nuttig zijn als tussenprodukten bij de bereiding van α -lager-alkylfurocoumarines. De uitvinding heeft eveneens ten doel nieuwe werkwijzen te ver-
30 schaffen voor de bereiding van dergelijke tussenprodukten. Bovendien is het een doel van de uitvinding de nadelen te vermijden, die de bekende methodes hebben en de voordelen te bereiken, die in de verdere beschrijving zullen blijken.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze,
35 die omvat het bereiden van 7-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl-

oxy)-coumarine, dat een actief waterstofatoom in de ortho-positie heeft en het verwarmen van deze verbinding, bij voorkeur, maar niet noodzakelijkerwijs, in een oplosmiddel van een basisch tertiair amine, onder zodanige reactie-omstandigheden 5 (tijd en temperatuur), dat een Claisen-omlegging wordt bewerkstelligd. De verwarming wordt tenminste voortgezet totdat in aanzienlijke mate het tussenprodukt (2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl)-7-hydroxycoumarine is verkregen, bij voorkeur totdat in grote mate de verbinding α -lager-alkylfurocoumarine is verkregen, 10 waarbij de reactie met voordeel wordt uitgevoerd zonder het tussenprodukt te isoleren. De reactie kan met voordeel worden uitgevoerd door een 1,2-dihalogeen-2-lager-alkeenderivaat met een 7-hydroxycoumarinederivaat, dat een actief waterstofatoom in de orthopositie heeft, te verwarmen, bij voorkeur 15 in aanwezigheid van een waterstofhalogenide-acceptor, om de uitgangsverbinding te bereiden.

De Claisen-omlegging van β -halogeenallylethers is een type reactie, dat in de literatuur bekend is als "abnormaal", zie D.S. Tarbell, Org. Reactions, 2, 10 (1944). Deze 20 abnormale omleggingen geschieden gewoonlijk met een lage opbrengst. Zo is de omlegging van β -broomallylfenylether beschreven met een opbrengst van 30 % in kokende decaline [J. von Braun, Ann., 449, 264, (1926)]. Hurd en Webb [C.D. Hurd and C.N. Webb, J. Amer. Chem. Soc., 58, 2190 (1926)] waren echter 25 niet in staat om een zuiver produkt uit dezelfde omlegging in decaline of fluoreen of door verwarming zonder oplosmiddel te verkrijgen, maar isoleerden kleine hoeveelheden van het fenol en de gecycliseerde verbinding α -methylbenzofuraan uit de Claisen-omlegging van β -chloorallylfenylether. Daarom is het 30 bij de werkwijze van de uitvinding verrassend, dat hoge opbrengsten van (2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl)-7-hydroxycoumarine en α -lager-alkylfurocoumarine worden verkregen. Dit is te meer verrassend, omdat Anderson en medew., JCS Chem. Comm., 1974, blz. 174, niet in staat waren om een gecycliseerd pro- 35 dukt uit chloorallylfenylethers te verkrijgen na 48 uur in kokende N,N-diethylaniline. Om een gecycliseerde verbinding te verkrijgen, n.l. een 2-methylbenzo [b] furaan, was het voor Anderson en medew. noodzakelijk om de ortho-chloorallylfenol

in een afzonderlijke stap onder zure omstandigheden te behandelen. Het inzicht, dat 7-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyloxy)-coumarines rechtstreeks tot α -lager-alkylfurocoumarines kunnen worden omgezet in aanwezigheid van een zuurbindend middel, in 5 het bijzonder door te koken in N,N-dilager-alkylaniline of een dergelijk basisch oplosmiddel, is geheel onverwacht.

De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op de bereiding van trimethylpsoraleen en derivaten daarvan uit een (2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl)-7-hydroxycoumarine, dat 10 een reactief waterstofatoom op de 6-plaats heeft en een substituent op de 8-plaats, dat in staat is om de vorming van isopsoraleenverbindingen tegen te gaan. De uitgangsverbinding bij deze werkwijze, d.w.z. een 7-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyloxy)-coumarineverbinding, die een actief waterstofatoom op 15 de 6-plaats heeft en een afschermende groep op de 8-plaats en de 6-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl)-7-hydroxycoumarineverbinding zijn beide nieuwe tussenprodukten, die gemakkelijk kunnen worden omgezet in de overeenkomstige psoraleenverbindingen door te verwarmen in een N,N-dilager-alkylaniline of 20 een dergelijk tertiair amine als oplosmiddel, onder zodanige reactie-omstandigheden (tijd en temperatuur), dat een omlegging en cyclisering worden bewerkstelligd.

De isopsoraleenverbindingen worden op een overeenkomstige wijze bereid uit 7-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl-25 oxy)-coumarines, die een actief waterstofatoom op de 8-plaats bezitten. De etherverbinding, die als uitgangsmateriaal voor deze omzetting wordt gebruikt, werd bereid door Shamshurin en medew., Trudy Uzbekskogo Gosudarst Univ. (N.S.), nr. 25, Khim, nr. 1, 1-8 (1941), maar de omzetting van deze verbinding tot 30 een (2'-halogeen-lager-alk-2'-enyl)-7-hydroxycoumarinederivaat of tot een α -lager-alkylfurocoumarinederivaat is niet beschreven.

De werkwijze volgens de uitvinding wordt toege-
licht aan de hand van een reactieschema.

35 In dit schema kunnen R , R_1 , R_2 , R_3 en R_4 in de verbinding met formule 1 waterstof, alkyl en lager-alkoxy zijn, mits tenminste of R_3 of R_4 waterstof is. In de verbinding met formule 2 kunnen bovendien R_5 en R_6 waterstof of

lager alkyl zijn. In de verbinding met formule 3 moet R_4 een blokkerende groep zijn, d.w.z. een andere groep dan waterstof. Voor de omzetting in verbinding 4 moet R_4 waterstof zijn, in welk geval R_3 eveneens waterstof kan zijn. X is halogeen, bij 5 voorkeur chloor of broom. De verbindingen 1, 5 en 6 zijn bekende verbindingen, evenals verbinding 2, waarin R_1 methyl is en de overige R's waterstof zijn. De verbindingen 3 en 4 zijn nieuwe tussenprodukten, die nuttig zijn voor de bereiding van de verbindingen 5 en 6, en verbinding 2 is met uitzondering 10 van het hierboven genoemde geval, een nieuwe verbinding, die nuttig is als tussenprodukt bij de bereiding van de verbindingen 3 en 5.

Geschikte bekende uitgangsverbindingen met formule 1 zijn onder meer:

- 15 7-hydroxycoumarine,
 7-hydroxy-4-methylcoumarine,
 7-hydroxy-8-methylcoumarine,
 7-hydroxy-4,8-dimethylcoumarine,
 7-hydroxy-3,6-diethyl-4-methylcoumarine,
20 7-hydroxy-4-methyl-6-octadecylcoumarine,
 7-hydroxy-3,4,5-trimethyl-8-propylcoumarine,
 7-hydroxy-5-methoxy-4-methylcoumarine,
 7-hydroxy-8-methoxycoumarine en
 7-hydroxy-8-methoxy-4-methylcoumarine.
- 25 Representatieve voorbeelden van bekende 1,2-dihalogeen-lager-
alkeenverbindingen, die geschikt zijn voor toepassing bij de
werkwijze, zijn onder meer:
- 2,3-dichloorpropeen,
 2,3-dibroompropeen,
30 2,3-dichloor-1-penteen,
 1,2-dichloor-2-penteen,
 3,4-dibroom-2-penteen,
 2,3-dichloor-1-buteen,
 1,2-dichloor-2-buteen,
 1,2-dibroom-2-deceen,
35 2,3-dibroom-1-hexeen,
 1,2-dibroom-2-hexeen,
 3,4-dibroom-6-methyl-2-hepteen en

3,4-dibroom-2-noneen.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met formule 2 (zie reactieschema), die kunnen worden bereid uit de voorgaande of soortgelijke bekende uitgangsverbindingen, zijn onder 5 meer:

- 4,8-dimethyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine,
4,8-dimethyl-7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine,
4-methyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine,
7-(1'-ethyl-2'-chloorallyloxy)-coumarine,
10 7-(1'-methyl-2'-broombut-2'-enyloxy)-3,4,5-tri-
methyl-8-propylcoumarine,
7-(1'-isobutyl-2'-broombut-2'-enyloxy)-4-methyl-
6-octadecylcoumarine,
7-(2'-broomdec-2'-enyloxy)-8-methoxycoumarine,
15 7-(2'-broomallyloxy)-8-methoxycoumarine,
7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine,
7-(2'-chloorpent-2'-enyloxy)-4,8-dimethylcouma-
rine en
7-(2'-broomallyloxy)-8-methylcoumarine.

20 Representatieve voorbeelden van verbindingen met formule 3 (zie reactieschema), die kunnen worden bereid door middel van de abnormale Claisen-reactie uit de voorgaande en soortgelijke uitgangsverbindingen, zijn onder meer:

- 6-(2'-chloorallyl)-4,8-dimethyl-7-hydroxycoumarine,
25 6-(2'-broomallyl)-4,8-dimethyl-7-hydroxycoumarine,
6-(2'-broomallyl)-7-hydroxy-8-methoxycoumarine,
6-(1'-ethyl-2'-chloorallyl)-4,8-dimethyl-7-
hydroxycoumarine,
6-(1'-methyl-2'-broombut-2'-enyl)-7-hydroxy-3,4,5-
30 trimethyl-8-propylcoumarine,
6-(2'-broomallyl)-7-hydroxy-8-methylcoumarine en
6-(1'-heptyl-2'-broomallyl)-7-hydroxy-8-methoxy-
coumarine.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met formule 4 35 (zie reactieschema), die uit de voorgaande en soortgelijke uitgangsverbindingen kunnen worden bereid, zijn onder meer:

- 8-(2'-broomallyl)-7-hydroxy-4-methylcoumarine,
8-(2'-chloorallyl)-7-hydroxycoumarine,

8-(2'-chloorpent-2'-enyl)-7-hydroxycoumarine en
8-(2'-broom-1',5'-dimethylhex-2'-enyl)-7-hydroxy-
6-octadecylcoumarine.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met formule 5
5 (zie reactieschema), die kunnen worden bereid door cyclisering
van de verbindingen met formule 3, waarvan voorbeelden hier-
boven zijn opgesomd, zijn onder meer:

4,5',8-trimethylpsoraleen,
5'-methyl-8-methoxypsoraleen,
10 4'-ethyl-4,5',8-trimethylpsoraleen,
5'-ethyl-3,4,4',5-tetramethyl-8-propylpsoraleen,
5',8-dimethylpsoraleen en
4'-heptyl-8-methoxy-5'-methylpsoraleen.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met formule 6
15 (zie reactieschema), die kunnen worden bereid door cyclisering
van de verbindingen met formule 4, waarvan hierboven voorbeel-
den zijn opgesomd, zijn onder meer:

4,5'-dimethylisopsoraleen,
5'-methylisopsoraleen,
20 5'-propylisopsoraleen en
5'-isopentyl-6-octadecyl-4'-methylisopsoraleen.

Het oplosmiddel dat voor de reactie wordt gebruikt
is niet kritisch; in feite kan desgewenst ook een samensmel-
tingsproces worden toegepast. Bij de cycliseringsstap volgens
25 de uitvinding, d.w.z. de reactie van verbinding 3 tot verbin-
ding 5, of van verbinding 4 tot verbinding 6, wordt gewoonlijk
een zuurbindend middel, bijv. een waterstofhalogenide-acceptor
toegepast. Het oplosmiddel in deze cycliseringsreactie omvat
of bestaat bij voorkeur uit een tertiair amine, dat zelf een
30 waterstofhalogenide-acceptor is. Bij voorkeur zijn dergelijke
tertiaire amines N,N-dilager-alkylanilines. De verwarmings-
temperatuur is niet kritisch, maar moet niet zo hoog zijn dat
daardoor ongewenste neveneffecten worden verkregen, of zo laag
dat de reactie met een oneconomisch lage snelheid plaatsvindt.
35 Daarom genieten oplosmiddelen met een kookpunt van 190°C of
hoger de voorkeur; de kookpunten van dergelijke oplosmiddelen
zijn in het algemeen bevredigend voor het uitvoeren van de
reactie. Gewoonlijk wordt de reactie onder atmosferische druk

uitgevoerd, maar verhoogde drukken kunnen eveneens worden toegepast om op efficiënte wijze gebruik te maken van laag-kokende oplosmiddelen. Op dezelfde wijze kan gebruik worden gemaakt van lage drukken om op efficiënte wijze gebruik te maken van
5 hoog-kokende oplosmiddelen. Dit alles zal de deskundige duidelijk zijn.

Representatieve oplosmiddelen voor het uitvoeren van de eerste stap (de omzetting van verbinding 2 in verbinding 3 of 4, zie reactieschema) zijn bijv.:

- 10 a. geen oplosmiddel nodig. Vele Claisen-omleggingen worden zonder oplosmiddel uitgevoerd, d.w.z. door een verbinding met formule 2 te verwarmen bij ca. 200°C, bij welke temperatuur de verbinding smelt.
- 15 b. decaline,
c. fluoreen,
d. difenylether,
e. diethyleenglycolmonoethylether,
f. ethylbenzooat,
g. butylether,
- 20 h. 1,2,4-trichloorbenzeen,
i. p-tolunitril.

In het algemeen kan elk gebruikelijk organisch oplosmiddel, dat niet met de uitgangsverbindingen en de reactieprodukten reageert onder de reactie-omstandigheden, worden
25 toegepast, indien een oplosmiddel wordt gebruikt, zoals de deskundige duidelijk zal zijn.

Representatieve zuurbindende middelen voor de uitvoering van stap 2 (de omzetting van verbinding 3 in 5 of verbinding 4 in 6, zie reactieschema) zijn bijv.:

- 30 A. Representatieve vaste stoffen, die met de oplosmiddelen a t/m d zoals hierboven vermeld, kunnen worden gebruikt zijn:

- a. kalium- of natriumcarbonaat,
b. calciumoxide,
35 c. bariumhydroxide,
d. kalium- of natriumbicarbonaat,
e. kalium- of natriumacetaat.

B. Representatieve basische oplosmiddelen, die in

plaats van of samen met de oplosmiddelen a t/m d, die hierboven zijn vermeld, kunnen worden gebruikt zijn:

- a. N,N-dimethylaniline,
- b. N,N-diethylaniline (of een ander N,N-dilager-alkylaniline),
- c. p-toluidine,
- d. collidine,
- e. tributylamine,
- f. N,N-dimethylmesidine,
- g. morfoline,
- h. 2,4-lutidine,
- i. chinoline,
- j. methylpiperazine,
- k. methylpiperidine.

Basische oplosmiddelen van dit type hebben vooral de voorkeur indien men verbinding 2 rechtstreeks in verbinding 5 of in verbinding 6 wil omzetten zonder een tussenprodukt te isoleren.

De uitvinding wordt toegelicht aan de hand van de volgende niet beperkende voorbeelden.

VOORBEELD I: bereiding van 4,5',8-trimethyl-psoraleen.

1-A: 4,8-dimethyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine.

Een mengsel van 2 g (10,5 mmol.) 4,8-dimethyl-7-hydroxycoumarine, 2,9 g (21 mmol.) watervrij kaliumcarbonaat, 2,5 g (12,6 mmol.) vers gedestilleerd 2,3-dibroompropeen (kp. 42-44°C/11 torr) en 75 ml aceton werd gedurende 6 uur geroerd en gekookt aan een terugvloeiakoeler. Anorganische zouten werden uit de afgekoelde oplossing gefiltreerd en gewassen met aceton. Verdamping van het gecombineerde filtraat en wassen onder verminderde druk, gaf een bijna kleurloos residu (3,52 g, smp. 128,5-131°C) van 4,8-dimethyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine, dat zwak naar 2,3-dibroompropeen rook. Herkristallisatie van een monster van 1 g uit methanol gaf kleurloze naalden (0,84 g, opbrengst 91 %) met een smp. van 130-132°C. Een tweede herkristallisatie leverde een analytisch monster op met een smp. van 131-131,5°C.

Analyse: $C_{14}H_{13}O_3Br$:

berekend: C 54,39; H 4,24; Br 25,85

gevonden: C 54,32; H 4,24; Br 26,07.

1-B: 4,5',8-trimethylpsoraleen.

Een mengsel van 200 mg (0,65 mmol., smp. 130-
5 132°C) 4,8-dimethyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine en 5 ml
vers gedestilleerd N,N-diethylaniline werd in een stikstofat-
mosfeer gedurende 24 uur geroerd en aan een terugvloeikoeler
verwarmd bij een oliebadtemperatuur van $225 \pm 2^\circ\text{C}$. Het donker-
bruine reactiemengsel werd opgenomen in ether, waarna de op-
10 lossing werd gefiltreerd en het filtraat verschillende malen
met een oplossing van 5 % natriumhydroxide in water en een
deel met 6M zoutzuur werd gewassen. Na drogen boven magnesium-
sulfaat werd de etheroplossing onder verminderde druk gecon-
centreerd tot een geelbruin residu (131 mg, opbrengst 88 %,
15 smp. 222-228°C). Herkristallisatie van 120 mg uit 95 % ethyl-
alcohol gaf 4,5',8-trimethylpsoraleen in de vorm van fijne
naalden (82 mg, opbrengst 60 %) met een smp. van 232,5-233,5°C
(in de literatuur wordt een smp. van 234°C vermeld). Het smelt-
punt van een gekocht monster, dat op dezelfde wijze werd be-
20 paald, bedroeg 230-232°C. De IR-spectra van de beide monsters
waren identiek.

VOORBEELD II: bereiding van 4,5',8-trimethyl-
psoraleen.

2-A: 4,8-dimethyl-7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine.

25 Een mengsel van 8 g (42,1 mmol.) 4,8-dimethyl-7-
hydroxycoumarine, 18,1 g (130 mmol.) watervrij kaliumcarbonaat,
33,6 g (302 mmol.) 2,3-dichloorpropeen en 600 ml aceton werd
gedurende 24 uur onder roeren gekookt aan een terugvloeikoeler.
Het reactiemengsel werd geconcentreerd tot ca. 200 ml en ge-
30 filtreerd en de anorganische zouten werden met aceton gewassen.
Verdamping van het gecombineerde filtraat en wassen onder ver-
minderde druk leverde een geelbruin gekleurd residu op (11,3 g).
Herkristallisatie uit waterige methanol gaf in een opbrengst
van 77 % 4,8-dimethyl-7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine, in de
35 vorm van kleine gebroken-witte naalden (8,55 g, smp. 117,5-
120°C). Een tweede herkristallisatie veranderde het smeltpunt
niet, maar leverde een analytisch monster op:

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$:

8001517

berekend: C 63,52; H 4,95; Cl 13,39

gevonden: C 63,39; H 5,12; Cl 13,52.

2-B: 4,5',8-trimethylpsoraleen.

Een mengsel van 500 mg (1,89 mmol.) 4,8-dimethyl-
5 7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine en 5,0 ml N,N-diethylaniline
werd beschermd door een droogbuis met fosforpentoxide
("Aguasorb" [®]), terwijl het gedurende 24 uur aan een terug-
vloeikoeler werd gekookt bij een oliebadtemperatuur van 220-
225°C. Behandeling van het reactiemengsel op de wijze als be-
10 schreven bij 1-B leverde wat zwart materiaal op, dat niet op-
lostte in ether en werd weggegooid. De gewenste verbinding
4,5',8-trimethylpsoraleen werd verkregen in de vorm van een
bruingele vaste stof (154 mg, opbrengst 41,6 %), die werd her-
kristalliseerd uit 95 % ethylalcohol, waarbij licht bruingeel
15 gekleurde naalden werden verkregen (53 mg, opbrengst 14 %) met
een smp. van 233°C (in de literatuur wordt een smeltpunt van
smeltpunt van 234°C vermeld). Het IR-spectrum was identiek aan
dat van een gekocht monster.

VOORBEELD III: bereiding van 4,8-dimethyl-6-

20 (2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine.

Een mengsel van 1 g (3,24 mmol.) 4,8-dimethyl-7-
(2'-broomallyloxy)-coumarine en 5 ml vers gedestilleerd N,N-
diethylaniline werd beschermd door een buis met "Aguasorb" [®]
terwijl het gedurende 3 uur onder roeren werd gekookt aan een
25 terugvloeikoeler bij een oliebadtemperatuur van 225 ± 3°C.
Het donkerbruine reactiemengsel werd opgenomen in ether, waar-
na de etheroplossing werd gefiltreerd om een zwarte vaste stof
(ca. 10 mg) te verwijderen, verschillende malen geëxtraheerd
met 5 % waterig natriumhydroxide, verschillende malen gewassen
30 met 6M zoutzuur, gedroogd boven magnesiumsulfaat en geconcen-
treerd tot een bruingele vaste stof (0,43 g, smp. 114-125°C),
die waarschijnlijk onzuiver uitgangsmateriaal was. De alkali-
sche extracten werden aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur,
waarbij 4,8-dimethyl-6-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine als
35 een gebroken-witte vaste stof werd verkregen (0,53 g, opbrengst
53 %, smp. 154-161°C), die door middel van etherextractie werd
verzameld. Herkristallisatie uit waterige ethylalcohol, ge-
volgd door een tweede herkristallisatie uit benzeen, leverde

een analytisch monster op met een smeltpunt van 175-176°C.

Analyse: $C_{14}H_{13}O_3Br$:

berekend: C 54,39; H 4,24; Br 25,85

gevonden: C 54,83; H 4,39; Br 25,87.

5 Door verwarmen in aanwezigheid van een waterstof-halogenide-acceptor, bijv. N,N-dimethylaniline of symmetrisch collidine, werd 4,8-dimethyl-6-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine omgezet in 4,5',8-trimethylpsoraleen.

10 VOORBEELD IV: bereiding van 4,8-dimethyl-6-(2'-chloorallyl)-7-hydroxycoumarine.

Een mengsel van 500 mg (1,89 mmol.) 4,8-dimethyl-7-(2'-chloorallyloxy)-coumarine en 5 ml N,N-diethylaniline werd beschermd door een buis met "Aquasorb" [®], terwijl het gedurende 19 uur werd gekookt aan een terugvloei-koeler bij een
15 oliebadtemperatuur van 220-225°C. Het afgekoelde mengsel werd behandeld op de in voorbeeld III beschreven wijze, waarbij uit de aangezuurde basische extracten 4,8-dimethyl-6-(2'-chloorallyl)-7-hydroxycoumarine als een geelbruine vaste stof werd verkregen (307 mg, opbrengst 61 %, smp. 135-163°C). Her-
20 kristallisatie uit benzeen, waarbij actieve kool werd toegepast, leverde kleine gele naalden op (183 mg, opbrengst 37 %, smp. 172-176°C).

Analyse: $C_{14}H_{13}O_3Cl$:

berekend: C 63,52; H 4,95; Cl 13,39

25 gevonden: C 63,62; H 4,75; Cl 13,42.

Door verwarmen in aanwezigheid van een waterstof-halogenide-acceptor, bijv. N,N-dimethylaniline of symmetrisch collidine werd 4,8-dimethyl-6-(2'-chloorallyl)-7-hydroxycoumarine omgezet in 4,5',8-trimethylpsoraleen.

30 VOORBEELD V: bereiding van 4,5'-dimethylisopsoraleen.

1-A: 4-methyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine.

Een mengsel van 2 g (11,4 mmol.) 4-methyl-7-hydroxycoumarine en 2,72 g (13,6 mmol.) vers gedestilleerd
35 2,3-dibroompropeen, 3,15 g (22,8 mmol.) watervrij kaliumcarbo-
naat en 80 ml aceton werd gedurende 4 uur aan een terugvloei-
koeler gekookt. Het reactiemengsel werd op dezelfde wijze be-
handeld als beschreven bij de bereiding van voorbeeld I, 1-A,

waarbij in dit geval 4-methyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine werd verkregen in de vorm van een gebroken-witte vaste stof (3,7 g), die een kleine overmaat 2,3-dibroompropeen bevatte. Herkristallisatie van een gedeelte van de stof (500 mg) uit 5 ligroïne (kp. 100-120°C) leverde naalden op (394 mg, opbrengst 89 %) met een smp. van 109,5-110,5°C. Na herkristallisatie uit methanol werd een analytisch monster verkregen met een smp. van 110-111°C.

Analyse: $C_{13}H_{11}O_3Br$:

10 berekend: C 52,97; H 3,75; Br 27,08
gevonden: C 52,98; H 3,80; Br 27,18.

1-B: 4,5'-dimethylisopsoraleen.

De omlegging en cyclisering van 500 mg (1,96 mmol.) 4-methyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine werden op dezelfde 15 wijze als beschreven in voorbeeld I, 1-B, uitgevoerd, met dien verstande dat 12,5 ml N,N-dimethylaniline werd gebruikt in plaats van de overeenkomstige diethylverbinding. Door toepassing van dezelfde zuiveringsmethode werd 4,5'-dimethylisopsoraleen verkregen als een bruingele vaste stof (298 mg, op- 20 brengst 80 %) met een smp. van 173-179,5°C. Herkristallisatie uit methanol, waarbij actieve kool werd toegepast, leverde licht bruingele naalden op (161 mg, opbrengst 45 %) met een smp. van 182,5-184°C (in de literatuur is een smp. van 182-183°C vermeld). Het IR-spectrum van dit monster en dat van een 25 een authentiek monster waren identiek.

VOORBEELD VI: bereiding van 4-methyl-8-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine.

Een mengsel van 500 mg 4-methyl-7-(2'-broomallyloxy)-coumarine en 12,5 ml vers gedestilleerd N,N-diethylanili- 30 ne werd gedurende 5 uur in een stikstofatmosfeer onder roeren gekookt aan een terugvloeikoeler bij een oliebadtemperatuur van ca. 225°C. Het reactiemengsel werd opgenomen in ether, waarna de oplossing verschillende malen met 5 % waterige natriumhydroxide werd geëxtraheerd, aangezuurd en opnieuw ge- 35 extraheerd met ether. Verkregen werd 4-methyl-8-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine in de vorm van een gebroken-witte vaste stof (206 mg). Herkristallisatie uit 95 % ethylalcohol leverde fijne gebroken-witte naalden op (102 mg, opbrengst 20 %) met een smp. van 201-202°C.

800 15 17

Na een tweede herkristallisatie werd een analytisch monster verkregen met een smp. van 204,5-205°C.

Analyse: $C_{13}H_{11}O_3Br$:

berekend: C 52,97; H 3,75; Br 27,08

5 gevonden: C 52,97; H 3,75; Br 26,56.

Door verwarmen in aanwezigheid van een waterstof-halogenide-acceptor, bijv. N,N-dimethylaniline of symmetrisch collidine, werd 4-methyl-8-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine omgezet in 4,5'-dimethylisopsoraleen.

10 VOORBEELDEN VII t/m XVI: aanvullende bereidingen.

Op dezelfde wijze als in de voorgaande voorbeelden is beschreven, werden door reactie van uitgangsverbindingen met formule 1 met geselecteerde 1,2-dihalogeën-lager-alkenen, aanvullende verbindingen met formule 2 bereid en omgezet tot
15 verbindingen met de formules 5 en 6, bij voorkeur zonder de tussenprodukten met formule 3, resp. 4, te isoleren, alles volgens de reactievolgorde die is aangegeven op het reactieschema, waarbij als uitgangsverbindingen met formule 1 de verbindingen op blz. 4 werden toegepast. Als 1,2-dihalogeën-
20 lager-alkenenverbindingen werden de verbindingen toegepast, die zijn vermeld op blz. 4 en 5. Op dezelfde wijze als beschreven in de voorgaande voorbeelden kunnen dus uit verbindingen met formule 2, zoals aangegeven op blz. 5, evenals uit verbindingen met formule 3, zoals aangegeven op blz. 5 en verbindingen met formule 4, zoals aangegeven op blz. 5 en 6, waarbij
25 de verbindingen met de formules 3 en 4 bij voorkeur niet worden geïsoleerd, maar direct in situ worden omgezet, eindprodukten met de formules 5 en 6 worden verkregen, welke verbindingen zijn vermeld op blz. 6. De werkwijze die hiervoor wordt toege-
30 past is gelijk aan die in de voorgaande voorbeelden, evenals de reactie-omstandigheden en de opwerking van de produkten, totdat uiteindelijk de eindprodukten zijn verkregen. De eindprodukten in elk voorbeeld zijn de verbindingen met de formules 5 en 6, zoals aangegeven op blz. 6.

35 De term "lager-alkyl" geeft in de onderhavige beschrijving een alkylgroep aan t/m 8 koolstofatomen, zoals methyl, ethyl, propyl, butyl, amyl, hexyl, heptyl en octyl. De term "lager-alkoxy" geeft alkoxygroepen aan met de formule

-O-lager-alkyl.

De uitvinding is niet beperkt tot de exacte details van de werking of de structuur, die zijn aangegeven en beschreven, aangezien voor de hand liggende wijzigingen en
5 equivalenten aan de deskundige duidelijk zullen zijn.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van een α -lager-alkylfurocoumarinederivaat, met het kenmerk, dat men een 7-hydroxy-o-(2'-broom- of chloor-alk-2'-enyl)-
5 coumarine cycliseert door deze verbinding in een oplosmiddel te verwarmen in aanwezigheid van een waterstofhalogenide-acceptor.

2. Werkwijze voor het bereiden van een α -lager-alkylfurocoumarinederivaat, met het kenmerk, dat men in één stap een 7-(2'-halogeen-lager-alk-2'-enyloxy)-
10 coumarineverbinding, die een actief waterstofatoom in de orthopositie heeft, in aanwezigheid van een waterstofhalogenide-acceptor verwarmt gedurende zodanige tijd en bij zodanige temperatuur, dat een Claisen-omlegging wordt bewerkstelligd en
15 vervolgens het verkregen produkt cycliseert.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men het verwarmen uitvoert in een oplosmiddel in aanwezigheid van een waterstofhalogenide-acceptor en voortzet tot het overheersende produkt een α -lager-alkylfuro-
20 coumarinederivaat is.

4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding een verbinding is met formule 1, waarin X halogeen, R, R₁, R₂, R₃ en R₄ elk waterstof, lager alkyl of lager alkoxy en R₅ en R₆ elk water-
25 stof of lager alkyl zijn, waarbij tenminste één van de groepen R₃ of R₄ waterstof is.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert in een oplosmiddel, dat een tertiair amine omvat, dat een waterstofhalogenide-
30 de-acceptor is.

6. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding 4,8-dimethyl-7-(2'-chloor- of broomallyloxy)-coumarine of 4-methyl-7-(2'-chloor- of broomallyloxy)-coumarine is.

35 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding 4,8-dimethyl-7-(2'-chloor- of broomallyloxy)-coumarine is en het overheersende produkt 4,5',8-trimethylpsoraleen is.

8. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding 4-methyl-7-(2'-chloor- of broomallyloxy)-coumarine is en het overheersende produkt 4,5'-dimethylisopsoraleen is.

5 9. Werkwijze volgens een der conclusies 1, 2 of 4, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert in een N,N-dilager-alkylaniline als oplosmiddel.

10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding een verbinding is met formule 2, waarin R , R_1 en R_2 elk waterstof, lager alkyl en lager alkoxy zijn, R_4 lager alkyl, lager alkoxy of $R_5-CH=CX-CHR_6-$ is, waarin R_5 en R_6 elk waterstof of alkyl en X broom of chloor is, R_3 waterstof, lager alkyl, lager alkoxy of $R_5-CH=CX-CHR_6$ is, waarin R_5 , R_6 en X de hierboven aange-
15 geven betekenissen hebben, met dien verstande dat slechts één van de groepen R_3 of R_4 de betekenis $R_5-CH=CX-CHR_6-$ kan hebben.

11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding 7-hydroxy-6-(2'-broom- of chloorallyl)-4,8-dimethylcoumarine of 7-hydroxy-8-(2'-broom- of chloorallyl)-4-methylcoumarine is en dat de reactie wordt uitgevoerd in een oplosmiddel dat een basisch tertiair amine omvat, dat een waterstofhalogenide-acceptor is.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat de uitgangsverbinding 7-hydroxy-6-(2'-broom- of chloorallyl)-4,8-dimethylcoumarine of 7-hydroxy-8-(2'-broom- of chloorallyl)-4-methylcoumarine is en de reactie wordt uitgevoerd in een N,N-dilager-alkylaniline als oplosmiddel.

30 13. Verbinding met formule 2, waarin R , R_1 en R_2 elk waterstof, lager alkyl of lager alkoxy is, R_4 lager alkyl, lager alkoxy of $R_5-CH=CX-CHR_6-$ is, waarin R_5 en R_6 elk waterstof of alkyl en X broom of chloor is, R_3 waterstof, lager alkyl, lager alkoxy of $R_5-CH=CX-CHR_6$ is, waarin R_5 , R_6
35 en X de boven genoemde betekenissen hebben, met dien verstande dat slechts R_3 of R_4 de betekenis $R_5-CH=CX-CHR_6-$ kan hebben.

14. Verbinding met formule 2 volgens conclusie 13, waarin R , R_1 en R_2 elk waterstof, lager alkyl of lager alkoxy,

R_4 lager alkyl of lager alkoxy en R_3 $R_5-CH = CX-CHR_6-$ is, waarin R_5 en R_6 elk waterstof of alkyl en X broom of chloor is.

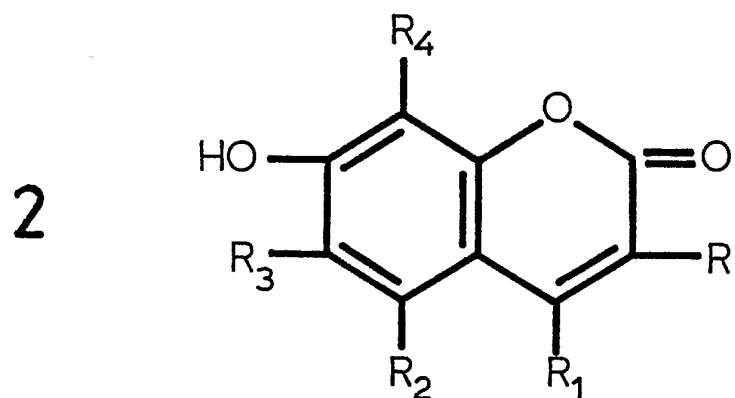
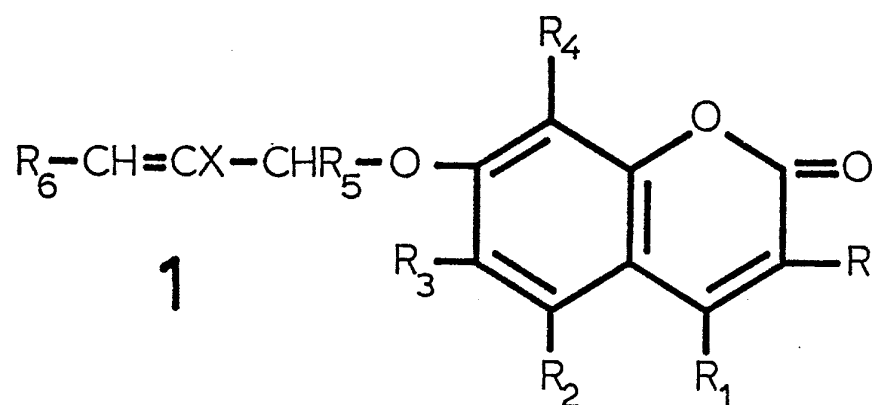
15. Verbinding volgens conclusie 14, die 4,8-dimethyl-6-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine of 4,8-dimethyl-6-(2'-chloorallyl)-7-hydroxycoumarine is.

16. Verbinding met formule 2 volgens conclusie 13, waarin R , R_1 en R_2 elk waterstof, lager alkyl of lager alkoxy, R_3 waterstof, lager alkyl of lager alkoxy en R_4 $R_5-CH = CX-CHR_6-$ is, waarin R_5 en R_6 elk waterstof of lager alkyl en X broom of chloor is.

17. Verbinding volgens conclusie 16, die 4-methyl-8-(2'-broomallyl)-7-hydroxycoumarine is.

15

8001517

FORMULEBLAD

REACTIESCHEMA