

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196395
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 09 11 77

(21) (PV 7342-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 10 77
(772899) Finsko

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 493/08
A 61 K 31/335

(72)

Autor vynálezu

MÄKI JUHANI ILPO TAPIO, PORVOO,
MÄLKÖNEN PENTTI JOOSEPPI, VANTAA a
NUPPONEN HEIKKI EDVARD, KANGASALA (Finsko)

(73)

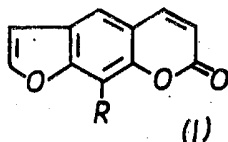
Majitel patentu

OY STARB AB, TAMPERE (Finsko)

(54) Způsob výroby lineárních furokumarinů

1

Vynález se týká způsobu výroby farmakologicky významných furokumarinů substituívaných v poloze 8, obecného vzorce I



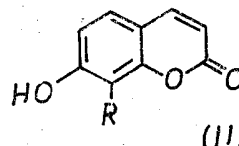
kde R značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo C1-5 alkoxylovou skupinu. Sloučí s výhodou methoxylovou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce I se nalézají v malých množstvích v určitých rostlinných druzích (Ammi majus atd.), ze kterých mohou být izolovány pro farmakologické účely.

Farmakologicky nejdůležitějšími furokumariny jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R je methoxylová skupina nebo atom vodíku a které jsou známy jako methoxalen (xanthotoxin) a psoralen. Ze sloučenin obecného vzorce I byl syntetizován methoxalen avšak s velmi nízkými výtěžky a při použití method, jejichž aplikace je v průmyslovém měřítku obtížná (srv. Lagercrantz: Acta Chem. Scand. 10, 647-654 (1956); Rödighiero a spol.: Annal. Chimica 48, 960-67 (1956); Seshadri a spol.: Indian J. Chem. 1 (7),

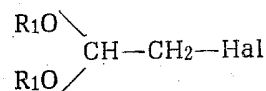
2

291-4 (1963); de Souza a spol.: J. Heterocycl. Chem. 3, 42-45 (1966); Chatterjee a spol.: Tetrahedron Letters 59, 5223-4 (1969) a jiní).

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu upotřebit při použití substituovaných kumarinů obecného vzorce II jako výchozích látek



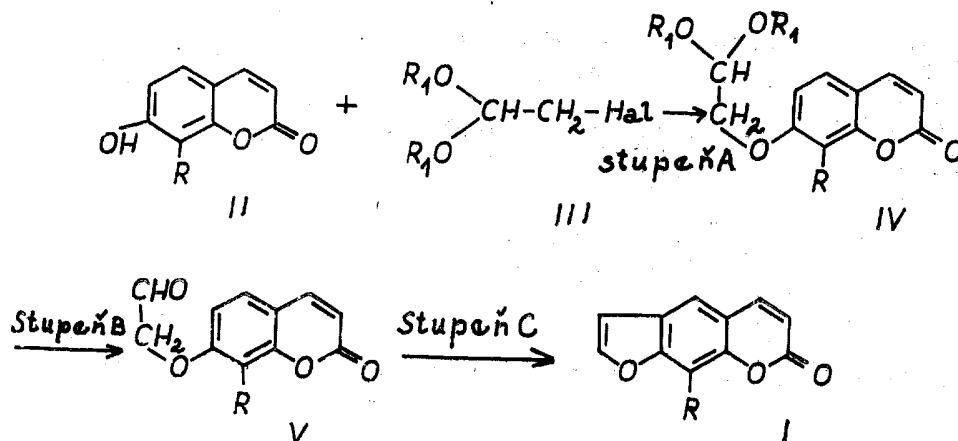
kde R má shora uvedený význam. Výchozí látky mohou být vyrobeny způsoby známými z literatury. Reakcí kumarinu obecného vzorce II, nebo s výhodou jeho soli s alkalickým kovem, s halogenacetalem obecného vzorce III:



(III),

kde R_1 značí C_{1-4} alkylovou skupinu a Hal znamená atom chloru a bromu, v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel se získá kumarinacetal obecného vzorce IV, který se může přeměnit na odpovídající aldehyd obecného vzorce V zahříváním se

zředěnou kyselinou. Aldehyd se cyklizuje na teplotu od 40 do 100 °C ve zředěném alkalickém roztoku a tím se vytvoří konečný produkt. Reakci ilustruje následující schéma:



kde R, R_1 a Hal mají shora uvedený význam.

Reakční stupeň A se provede zahříváním sloučeniny obecného vzorce II nebo s výhodou její sodné soli a sloučeniny obecného vzorce III v inertním bezvodém organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel po dobu 2 až 48 hodin při teplotě 70 až 170 °C. S výhodou lze použít směs tetrahydrofuranu a dimethylformamidu a vařit po dobu 24 hodin nebo lze použít dimethylformamid s reakční dobou 8 hodin.

Ve stupních B a C se může doba ohřevu pohybovat mezi 15 minutami a 4 hodinami. Tuto metodu lze snadno použít i v průmyslovém měřítku, přičemž stupně B a C se mohou spojit (srv. příklad 2). Celkový výtěžek syntézy je asi 50 % teoretického množství, zatímco při dřívějších způsobech toto množství nepřesahovalo 8 %.

Meziprodukty obecného vzorce IV a V získané v reakčních stupních A a B jsou nové sloučeniny.

Všechny meziprodukty a konečné produkty mohou být identifikovány pomocí infračervených spekter, spekter nukleární magnetické resonance a hmotových spekter jakož i teplotní tání a elementární analýsou a jejich čistota se určí chromatografií na tenké vrstvě.

Následují příklady ilustrují předložený vynález.

Příklad 1

Stupeň A: 19,2 g (= 0,1 molu) 7-hydroxy-8-methoxykumarinu se rozpustí v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu a přidá se 5,05 g 50% olejové disperze hydridu sodného a směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání po dobu 30 minut. Ke směsi se za míchání přidá 23,6 g (0,12 molu) bromacetal-

dehyd-diethylacetalu (bromacetal) rozpouštěného ve 140 ml bezvodého dimethylformamidu a směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání po dobu 24 hodin. Směs se ochladí a přidá se ether a voda. Etherová fáze se oddělí a vodná fáze se promyje etherem. Etherové extrakty se spojí a promyje vodou, zředěným roztokem uhličitanu draselného a opět vodou a dále se suší a odpaří na malý objem a ochladí se, přičemž se vysráží acetal. Tento se oddělí filtrací a promyje se chladným etherem a vysuší, čímž se získá asi 18,5 g (= 60 % teoretického množství) produktu, který se popřípadě může rekrystalizovat z etheru, teplota tání 91 až 93 °C.

Stupeň B: Acetal získaný shora uvedeným způsobem se přemění na odpovídající aldehyd následujícím způsobem:

30,8 g (= 0,1 molu) surového produktu se vaří pod zpětným chladičem v 0,1 N roztoku kyseliny sírové za míchání po dobu 1,5 hodiny a pak se ochladí, čímž se vysráží aldehyd. Produkt se oddělí filtrací a promyje se vodou a vysuší. Výtěžek je asi 22 g (= 87 % teoretického množství) bezbarvého produktu, teplota tání 110 až 112 °C (z acetonu; obsahuje 1 mol krystalové vody).

Stupeň C: Furokumarin (= methoxalen; $R = -OCH_3$) obecného vzorce I se může vyrobit z aldehydu získaného výše následujícím způsobem:

23,4 g (= 0,1 molu) aldehydu se zahřívá pod zpětným chladičem v 0,1 N roztoku hydridu sodného za míchání po dobu 30 minut a pak se ochladí a okyslí zředěnou kyselinou fosforečnou, čímž se získá světle žlutý mléčný roztok. Roztok se extrahuje trichlormethanem a extrakt se odpaří do sucha ve vakuu. Pevný zbytek se rekrystal-

lisuje z methanolu. Výtěžek je asi 18,5 g (= 85 % teoretického množství) bezbarvého produktu, teplota tání 147 až 148 °C.

Příklad 2

Reakce se provede stejně jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že stupně B a C se spojí tak, že se kyselá reakční směs po 1,5 hodinovém zahřívání neutralisuje pomocí 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a dále se vaří po dobu 30 minut. Konečný produkt se isoluje podle příkladu 1, stupeň C.

Příklad 3

Reakce se provede stejně jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije 7-hydroxykumarin (obecný vzorec II, R = H) a získá se konečný produkt o-

becného vzorce I (R = H) nazývaný psoralen, teplota tání 160 až 162 °C, výtěžek 85 %.

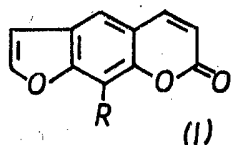
Příklad 4

Reakce se provede stejně jako v příkladě I, stupeň A s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije 7-hydroxykumarin (obecný vzorec II, R = H) a jako rozpouštědlo dimethylformamid a reakční doba 8 hodin při 150 °C. Získá se acetal obecného vzorce IV (R = H) s výtěžkem asi 75 %, teplota tání je 62 až 64 °C (z etheru).

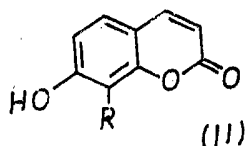
Podle příkladu 1, stupeň B, se tento acetal může přeměnit na aldehyd obecného vzorce V, teplota tání 118 až 120 °C (obsahuje 1 mol krystalické vody) s výtěžkem 95 procent.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

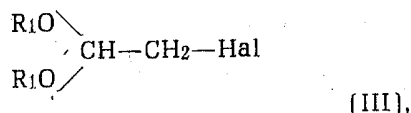
1. Způsob výroby lineárních furokumarinů obecného vzorce I



kde R značí atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo C₁₋₅ alkoxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat substituovaný kumarin obecného vzorce II

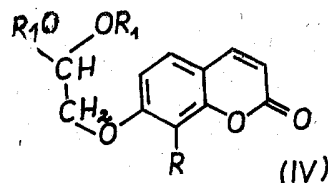


kde R má shora uvedený význam nebo jeho sůl s alkalickým kovem, s halogenacetalem obecného vzorce III

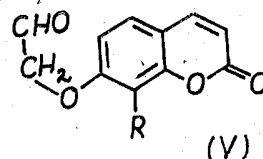


kde R₁ značí C₁₋₄ alkylovou skupinu a Hal znamená atom chloru a bromu, v inertním bezvodém organickém rozpouštědle nebo ve

směsi rozpouštědel za vzniku meziproductu obecného vzorce IV



kde R a R₁ mají shora uvedený význam, který se nechá reagovat se zředěnou kyselinou při teplotě od 40 do 100 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde R má shora uvedený význam, která se přemění na konečný produkt obecného vzorce I reakcí s roztokem alkalie.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV přímo přemění na konečný produkt obecného vzorce I nejprve zahříváním na teplotu od 40 do 100 °C v kyselém roztoku a poté v alkalickém roztoku.