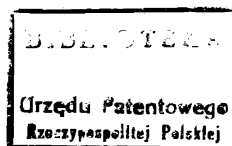


C07d 4/30



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35285

Kl. 12 q, 24

Spofa, Spojené farmaceutické závody, národní podnik
(Praga, Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania biologicznie czynnych pochodnych kumaryny

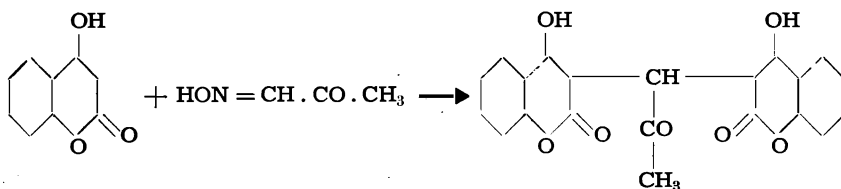
Udzielono patentu z mocą od dnia 7 listopada 1951 r.

Pierwszeństwo: 13 listopada 1950 r. (Czechosłowacja)

Pochodne kumaryny są w praktyce farmaceutycznej bardzo cenne, gdyż można je stosować bezpośrednio jako leki lub jako surowce do wytwarzania środków leczniczych. Stwierdzono, że do tych wartościowych pochodnych kumaryny należy 3,3' - bis - 4 - hydroksykumarynyloaceton,

posiadający sam antykoagulacyjne właściwości i stosowany także jako produkt pośredni przy otrzymywaniu dalszych wartościowych leków.

Stwierdzono, że produkt ten można otrzymać działając izonitrozoacetone na 4 - hydroksykumarynę według następującego schematu:



Dotychczasowy sposób otrzymywania związków typu 3,3' - bis - 4 - hydroksykumarynyloacetonu przez reakcję metylogliksalu i 4 - hydroksykumaryny w skali technicznej przebiega niezadowalająco, pomijając stosunkowo trudną dostępność metylogliksalu i trudności wyosabniania go.

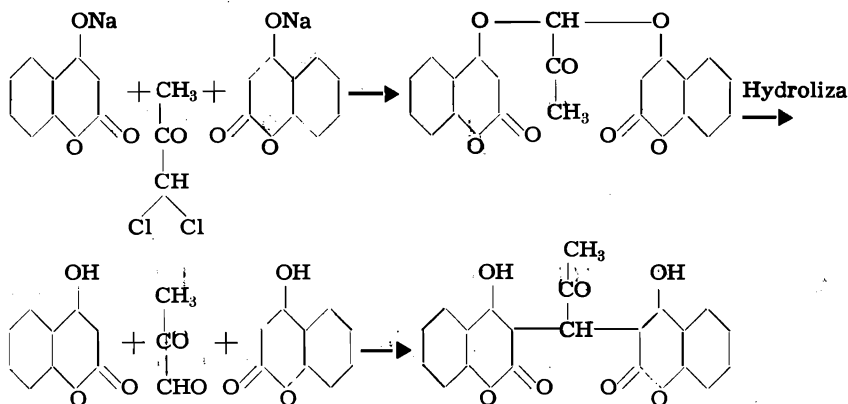
W przeciwieństwie do tego bezpośrednia reakcja z izonitrozoacetone daje nadspodziewanie

dobrą wydajność produktu końcowego, przy czym pomija się jeden stopień w produkcji, ponieważ nie potrzeba uprzednio przeprowadzać izonitrozoacetone w metylogliksal.

Poza tym stwierdzono, że także inne łatwo dostępne związki mogą służyć jako źródło metylogliksalu, ponieważ w czasie reakcji z 4 - hydroksykumaryną przechodzą łatwo w metylogliksal. Do związków tych należą asymetryczne

dwuhalogenoacetony, np. asymetryczny dwu-chloroaceton daje z dobrą wydajnością 3,3'-bis-

4-hydroksykumarynyloaceton według następującego schematu:



Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania wspomnianych biologicznie czynnych pochodnych kumaryny, którego cechą znamionną jest to, że 4-hydroksykumarynę kondensuje się z asymetrycznym dwuhalogenoacetonom, korzystnie z asymetrycznym dwuchloroacetonom jako ze źródłem metyloglioksalu.

Przykład I. 6,48 g 4-hydroksykumaryny w zawiesinie wodnej zobojętnia się wobec czerwieni metylowej, roztworem wodnym KOH, po czym dodaje się równoważnik dwuchloroacetonu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Wytrącony krystaliczny produkt reakcji odsącza się, przy czym wydajność wynosi 5,8 g. Pozostałość zakwasza się do wartości pH = 3. Wytrąca się jeszcze 0,51 g substancji. Całkowita wydajność wynosi 6,31 g. Za pomocą analizy chromatograficznej, przeprowadzonej na bibule, stwierdzono, że produkt reakcji nie zawiera nieprzereagowanej hydroksykumaryny. Składa się on tylko z 3,3'-bis-4-hydroksykumarynyloacetonu, który po przekrystalizowaniu z kwasu octowego topnieje w temperaturze 246°C.

Przykład II. 6,48 g 4-hydroksykumaryny w zawiesinie wodnej zobojętnia się wobec czer-

wieni metylowej wodnym roztworem KOH, po czym dodaje się równoważnik dwubromoacetonu i gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Wytrącony, krystaliczny produkt reakcji odsącza się, a przesącz zakwasza do wartości pH = 3. Wytrąca się jeszcze 0,51 g substancji. Całkowita wydajność wynosi 6 g substancji. Za pomocą analizy chromatograficznej przeprowadzonej na bibule, stwierdzono, że produkt reakcji nie zawiera nieprzereagowanej hydroksykumaryny. Składa się on tylko z 3,3'-bis-4-hydroksykumarynyloacetonu, który przekrystalizowany z kwasu octowego topnieje w temperaturze 246°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania biologicznie czynnych pochodnych kumaryny, znamionny tym, że 4-hydroksykumarynę kondensuje się z asymetrycznym dwuhalogenoacetonom, korzystnie z dwuchloroacetonom.

Spofa, Spojené farmaceutické

Závody, národní podnik

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych