

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

104738

Patent dodatkowy
do patentu _____

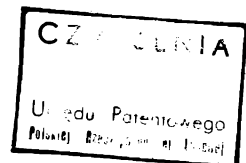
Zgłoszono: 20.12.76 (P. 194579)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

Int. Cl.²: C07D 311/16



Twórcy wynalazku: Helena Józwiak, Stanisław Kotlicki

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania 7-hydroksy-4-metylokumaryny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 7-hydroksy-4-metylokumaryny, związku posiadającego własności terapeutyczne, a mianowicie spasmolityczne i żółciotwórcze, stosowanego w chorobach wątroby i woreczka żółciowego.

Znane metody wytwarzania 7-hydroksy-4-metylokumaryny polegają na ekstrakcji tego związku z naturalnych surowców roślinnych z rodziny baldaszkowatych, lub na metodach syntetycznych.

Metody syntetyczne oparte są na reakcji kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym w tlenochlorku fosforu lub trójchlorku fosforu (Wittenberg J.prakt.Chem. (2) 26, 67), z estrem dwuetylowym kwasu malonowego (Pechmann Ber. 34 354) lub przez ogrzewanie rezorcyny z kwasem cytrynowym w wysokiej temperaturze (Wittenberg J. prakt. Chem. 24, 125).

Poważną wadą wspomnianego sposobu, polegającego na kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym w tlenochlorku fosforu jest to, że reakcji kondensacji towarzyszą reakcje uboczne, wynikające ze stosowania jako rozpuszczalników silnie chlorujących pochodnych fosforu. Stosowanie estru dwuetylowego kwasu malonowego jest mało ekonomiczne, ponieważ jest to związek drogi i trudno dostępny, a wydajność reakcji jest niezbyt wysoka około 50%. Natomiast reakcję rezorcyny z kwasem cytrynowym prowadzi się w wysokiej temperaturze co powoduje jednocześnie dekarboksylację kwasu cytrynowego, a tym samym obniża wydajność procesu.

W znanych przykładach reakcji Pechmana fenoli z β -ketoestrami wydajność nie przekracza 70%, przy czym reagent karbonylowy używany jest zazwyczaj w dużym nadmiarze. I tak np. wydajność 4-metylokumaryny w reakcji fenolu z estrem acetylooctowym w środowisku kwasu siarkowego wynosi zaledwie 21% (Shah J.Chem.Soc., 1938, 1828). Obecnie stwierdzono, że 7-hydroksy-4-metylokumarynę można otrzymać z bardzo dobrą wydajnością i o wysokiej jakości w prosty sposób, w łagodnych warunkach temperaturowych.

Sposób według wynalazku polega na kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym w kwasie siarkowym jako rozpuszczalniku w obecności katalitycznych ilości chlorku cynkowego. Okazało się że dodatek do reakcji katalitycznych ilości rzędu 0,03–0,1 mola chlorku cynkowego na mol reagentów ułatwia proces kondensacji,

podwyższając przez to znacznie wydajność procesu (90% wydajności teoretycznej) tak, że nie ma potrzeby stosowania nadmiaru jednego z komponentów reakcji.

Zgodnie z wynalazkiem reakcję kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym prowadzi się w temperaturze nie przekraczającej 50° , a najkorzystniej w temperaturze $5-20^{\circ}$. Łagodne warunki temperaturowe, wynikające z zastosowania katalizatora, pozwalają na uzyskanie produktu o wysokiej czystości, co jest szczególnie ważne w przypadku związku mającego zastosowanie w lecznictwie. Reakcja trwa około 10 godzin, a produkt wydobywa się przez wylanie masy reakcyjnej na wodę i odsączenie. Wilgotny osad rozpuszcza się w roztworze alkalicznym np. w rozcieńczonym wodorotlenku sodowym i wytrąca ponownie przez zubożenie roztworu kwasem np. kwasem siarkowym. Otrzymuje się 7-hydrokso-4-metylokumarynę z wydajnością 90%.

W celu uzyskania produktu o czystości farmakopealnej, otrzymaną 7-hydrokso-4-metylokumarynę krystalizuje się z rozpuszczalników organicznych, najkorzystniej z etanolu, acetonu lub z mieszaniny tych rozpuszczalników z wodą.

Przedmiot wynalazku jest uwidoczniiony w przykładzie wykonania.

Przykład. Do 160 ml stężonego kwasu siarkowego, ochłodzonego do temperatury 5° , dodaje się stopniowo 65,0 g estru acetylooctowego tak, by temperatura nie przekroczyła 40° , ochładza ponownie do 5° , dodaje 5 g chlorku cynkowego i porcjami 55,0 g rezorcyny, utrzymując temperaturę w granicach $5-10^{\circ}$. Całość miesza się w tej temperaturze przez 2 godziny, po czym przerywa chłodzenie i miesza dalej w temperaturze pokojowej przez 10 godzin. Po tym czasie masę reakcyjną wylewa się na wodę z lodem (około 300 g lodu + 300 g wody), miesza się 30 minut i sączy wytrącony osad, przemywając go wodą do obojętnego odczynu przemywek. Wilgotny osad rozpuszcza się w 1 litrze 5% roztworu wodorotlenku sodowego, miesza 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zubożnia się rozcieńczonym kwasem siarkowym i odsącza wytrąconą 7-hydrokso-4-metylokumarynę. Po wysuszeniu otrzymuje się 80 g produktu o temperaturze topnienia $184-185^{\circ}$, co stanowi 90% wydajności.

W celu uzyskania produktu farmakopealnego otrzymaną 7-hydrokso-4-metylokumarynę rozpuszcza się w temperaturze wrzenia w 500 ml alkoholu etylowego, dodaje 3 g węgla aktywnego, miesza 30 minut, a następnie sączy i odstawia do krystalizacji. Po około 3 godzinach sączy się wykryształizowany produkt, a po wysuszeniu otrzymuje farmakopealną 7-hydrokso-4-metylokumarynę o temperaturze topnienia 185° .

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 7-hydrokso-4-metylokumaryny w reakcji kondensacji rezorcyny z estrem acetylooctowym w środowisku kwasu siarkowego, z n a m i e n n y t y m, że reakcję kondensacji i cyklizacji prowadzi się w obecności chlorku cynkowego jako katalizatora w temperaturze $0-50^{\circ}$, korzystnie w temperaturze $5-20^{\circ}$, wydziela się 7-hydrokso-4-metylokumarynę przez rozcieńczenie masy reakcyjnej wodą, rozpuszcza w wodnym roztworze alkalicznym, wytrąca kwasem i ewentualnie krystalizuje z rozpuszczalników organicznych, zwłaszcza etanolu, acetonu lub z ich mieszanin z wodą.